

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

101

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jenny ROUDINESCO

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 8 Octobre 1903, à PARIS (Seine)

Les LÉSIONS ENCÉPHALIQUES
de la DIPHTÉRIE

Etude Clinique, Anatomique et Expérimentale
Conceptions Pathogéniques

Président : Monsieur Léon BINET, professeur

PARIS .
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

LES LÉSIONS ENCÉPHALIQUES DE LA DIPHTÉRIE

Etude Clinique, Anatomique et Expérimentale

Conceptions Pathogéniques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552821_0032

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jenny ROUDINESCO

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 8 Octobre 1903, à PARIS (Seine)

Les LÉSIONS ENCÉPHALIQUES
de la DIPHTÉRIE

Etude Clinique, Anatomique et Expérimentale
Conceptions Pathogéniques

Président : Monsieur Léon BINET, professeur

PARIS
VIGOT FRERES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

Doyen BALTHAZARD.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

ROUVIERE.
 N...
 BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CLERC.
 MARION.
 ROUSSY.
 CHAMPY
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-

LAVASTINE

PIESSINGER.
 Maur. VILLARET.
 CARNOT.
 BEZANÇON.
 ACHARD.
 Marcel LABBE.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 LENORMANT.
 CUNEO.
 GREGOIRE.
 GOSSET.
 TERRIEN.
 LEGUEU.
 COUVELAIRE.
 BRINDEAU.
 JEANNIN.
 J.-L. FAURE.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 SERGENT.
 Léon BERNARD.
 MATHIEU.
 HOVELACQUE.
 MAUCLAIRE.
 MULON.
 VERNE.

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Professeur sans chaire

II. — Agrégés en exercices

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiá-
 trie.
 AUBERTIN .. Pathologie médicale.
 BENARD Henri Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 FRULE Pathologie médicale.
 RUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT .. Pathologie médicale.



MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL ...	Bactériologie.
GATELLIER ..	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
MAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Chimie biologique.
LABBE Henri ..	Hygiène.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.

MM.	
MOREAU	Pathologie médicale
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OSBERLING ...	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHEL, Fils..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT	Pathologie médicale.
(Pasteur) .	
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
REITTERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
METZGER	--
GUENIOT	--

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	Stomatologie.
LEDOUX LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR EMILE JAVAL

Membre de l'Académie de Médecine
(1839-1907)

A LA MÉMOIRE DE MARC WEISS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
(1890-1926)

A MON ONCLE LE DOCTEUR THÉODORE WEISS
*Professeur honoraire de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Nancy*

A MES PARENTS

A MON MARI LE DOCTEUR A. ROUDINESCO
*Médecin assistant à l'Hospice des Enfants-Assistés
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris*

A MA BELLE-SŒUR

MADemoisELLE LE DOCTEUR A. ROUDINESCO
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette
thèse et nous a aidée de ses conseils.
Hommage respectueux.

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT

*Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'honneur*

Dont le précieux appui ne nous a
jamais fait défaut, qui a bien voulu
diriger notre travail, et nous aider de
ses conseils. Témoignage de gratitude
et d'admiration.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage 1922-1923

M. LE PROFESSEUR HARTMANN ;
M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*) ;
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE (*in memoriam*).

Externat 1924-1926

M. LE DOCTEUR GUINON ;
M. LE DOCTEUR RIST ;
M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*) ;
M. LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT.

Internat Provisoire 1927

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU ;
M. LE DOCTEUR FAURE-BEAULIEU.

Internat de Sainte-Périnne 1928

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TROISIER.

Internat des Hôpitaux de Paris 1929-1933

M. LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE ;
M. LE DOCTEUR HEUYER ;
M. LE DOCTEUR MONIER-VINARD ;
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY ;
M. LE DOCTEUR BOIDIN ;
M. LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT.

A MM. LES DOCTEURS BRULE, HUTINEL, LEVEUF, LHERMITTE, *Professeurs agrégés* ; AMELINE, JACQUES-CHARLES BLOCH, ET. MAY, MILHIT. SCHULMANN, *Chirurgiens et Médecins des Hôpitaux* ; ARNAUDET, CHAVANY, COMBES, H. DUVAL, GALLERAND, HERTZ, KREBS, LAFFAILLE, LEFEVRE, LEVY-COBLENTZ, PELLISSIER, TRELLES et WORMS. A MESDAMES BICHAUD, DESPLANCHES, LERAT et SENEGRE.

A MES MAÎTRES

M. LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE ;
M. LE DOCTEUR HEUYER ;
M. LE DOCTEUR MONIER-VINARD ;
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY ;
M. LE DOCTEUR BOIDIN.

Témoignage de reconnaissance
et respectueux hommage.

AVANT-PROPOS

Sous le terme de lésions encéphaliques de la diphtérie se trouvent réunis des faits très disparates : en effet, il nous faut entendre par là, non seulement les lésions qui produisent des hémiplégies, des chorées, des crises convulsives ou des troubles psychiques, mais aussi celles qui sont la conséquence ou l'origine de paralysies diverses.

Dans notre étude clinique, nous n'avons pas repris la description des paralysies, mais nous nous sommes attachés à montrer l'importance des lésions des centres qu'elles soient primitives ou secondaires.

Pour les hémiplégies, nous avons fait une classification, pour séparer des aspects cliniques très différents, habituellement englobés sous une même étiologie.

Les crises convulsives et les diphtéries spasmodiques ont retenu notre attention, à cause de l'intérêt de leur étiologie et de leur allure clinique très particulière.

Les troubles psychiques post-diphtériques sont un chapitre de séméiologie très nouveau, étayés sur de rares cas, dont les plus anciens ont été publiés alors que notre travail était en préparation.

Pour toutes ces formes encéphaliques de la diphtérie nous nous sommes efforcés, de trier soigneusement les observations où l'étiologie diphtérique des troubles n'était pas absolument certaine. Nous avons éliminé, en particulier, tous les cas où les accidents

pouvaient être mis sur le compte d'une encéphalite, ou d'une autre maladie évoluant pour son propre compte.

Dans notre expérimentation nous avons pu mettre en évidence, d'une part, la fixation rapide de la toxine sur les centres nerveux, lorsque la dose de toxine employée est élevée ; d'autre part, notre dispositif expérimental nous a permis d'analyser l'action de la toxine sur l'encéphale seul.

Nos constatations anatomiques ont porté d'une part, sur des cas de diphtérie hypertoxique chez des enfants, d'autre part, sur des chiens ayant servi à notre expérimentation et qui avaient reçu des doses massives de toxine, et enfin sur des cobayes qui avaient succombé à une intoxication diphtérique lente, accompagnée ou non de paralysies.

Cette étude anatomo-pathologique a servi de base à l'édification de nos conceptions pathogéniques, étayées, d'autre part, sur la physiologie normale et pathologique de la circulation cérébrale.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

PARALYSIES DIPHTÉRIQUES ET PHÉNOMÈNES ENCÉPHALIQUES

Depuis la thèse de M. Babonneix en 1904, l'anatomie et la pathogénie des paralysies diphtériques semblent fort clairement élucidées.

L'injection intraveineuse ou sous-cutanée de toxine diphtérique, soit virulente soit atténuée, permet d'obtenir suivant la dose de toxine injectée et la résistance de l'animal, toutes les formes de l'intoxication diphtérique : intoxication suraiguë sans paralysie, paralysies ascendantes aiguës, paralysies localisées ; entre les unes et les autres il n'y a qu'une question de degré.

Le rapport entre l'inoculation diphtérique primitive et la paralysie consécutive, peut être expliqué par la propagation ascendante de la toxine : en effet, l'inoculation de toxine dans le nerf sciatique permet de déterminer des paralysies à distance.

Les paralysies expérimentales à forme de paralysie de Landry paraissent dues à des lésions centrales qui peuvent aller jusqu'à la formation de véritables foyers d'encéphalite, dans la substance grise ; les paralysies

localisées semblent également relever de lésions centrales, beaucoup moins accusées que dans le cas précédent ; les paralysies obtenues par injections de toxine dans la sciatique doivent être attribuées à une névrite ascendante avec lésions centrales secondaires.

En résumé, l'auteur montre, d'une part, l'importance des lésions centrales (médullaires) dans les paralysies diphtériques et d'autre part, la voie ascendante presque toujours suivie par la toxine pour atteindre les centres. Cette notion avait déjà été entrevue bien que sous une forme différente par Pachioni, en 1898. Par application de toxine sur la moelle il constatait la rapide imprégnation du bulbe consécutive.

Depuis lors, de nombreuses observations ont mis en évidence l'existence de réactions méningées en général précoces et fugaces, mais parfois durables, au cours des paralysies diphtériques ; cette réaction ne s'observe guère que dans les paralysies, étendues généralisées, consécutives à des diphtéries graves ; ou bien au cours de paralysies ascendantes, ou encore comme dans l'observation princeps de M. Chauffard et de Mlle A. Leconte, au cours de l'évolution de paralysies nucléaires multiples. La réaction méningée traduit de toute évidence l'atteinte des centres.

Mais il est une règle, presque constante lorsqu'il s'agit de complications d'une angine, la paralysie du voile est le premier symptôme ; les autres paralysies lui succèdent, et d'après les faits expérimentaux, il est logique de penser que la toxine suit le trajet des nerfs, pour atteindre le centre encéphalique du voile et de là, diffuser vers les autres centres ; le premier stade de cette diffusion est d'ailleurs souvent l'atteinte des centres qui commandent l'accommodation oculaire à la distance ; d'autres fois, surtout lorsque la paralysie du voile a été précoce, comme dans les diphtéries ma-

lignes, elle est le prélude de l'atteinte bulbaire du X ou de paralysies nucléaires d'autres nerfs craniens.

De même, la plupart des paralysies généralisées, à forme de Landry, commencent par une paralysie du voile ; dans un deuxième stade la paralysie diffuse aux membres, l'atteinte bulbaire ne se fait que plus tardivement ; ce n'est pas un véritable syndrome de Landry, car la paralysie est d'abord descendante avant d'être ascendante.

Cependant, il est des cas indéniables où la toxine n'a pas atteint les centres en suivant le trajet des nerfs, mais semble s'y être fixée primitivement, peut-être par la voie de la circulation sanguine générale.

Déjà Barthez et Trousseau signalaient l'affinité spéciale de la toxine pour le centre fonctionnel du voile du palais en relatant des observations de paralysies vélo-palatines isolées, dans des diphtéries autres que l'angine.

Enfin, la paralysie bulbaire peut survenir sans être précédée de paralysie du voile; nous en avons le témoignage par les intéressantes observations suivantes :

MM. JULES RENAULT et P. P. LEVY (1912) 55

Il s'agit d'une fillette de vingt-six mois entrée à l'hôpital le 21 juillet 1912, le quatrième jour d'une diphtérie de la gorge avec des fausses membranes épaisses et grisâtres, mais sans réaction ganglionnaire notable. En quatre jours sous l'influence de la sérothérapie, la gorge se déterge, mais une albuminurie légère apparaît; le pouls est régulier, mais l'enfant est très pâle. Le 27 elle vomit et la respiration est gênée, mais l'auscultation montre l'intégrité du cœur et des poumons; le pouls est très ralenti, les vomissements se reproduisent plusieurs fois; les réflexes tendineux sont normaux. L'état s'aggrave progressivement et la mort survient dans la nuit du 28 au 29 *par arrêt de la respiration*, sans aucun phénomène paralytique.

A l'autopsie rien de spécial à signaler; notons, en particulier, l'absence de toute lésion cardiaque : le cœur est de volume et d'aspect normal, sans aucun caillot adhérent dans les cavités ventriculaires.

L'examen histologique des centres nerveux n'est pas fait,

mais l'injection sous-cutanée de substance cérébrale prélevée dans la région du X est restée négative.

Les auteurs pensent que le poison diphtérique est venu se fixer électivement sur les centres cardio-respiratoires en empruntant la voie sanguine.

EN TOUT CAS CETTE OBSERVATION MET EN ÉVIDENCE LA PHASE DE LATENCE CARACTÉRISTIQUE DE L'ACTION DE LA TOXINE SUR LES CENTRES NERVEUX.

M. CHAUFFARD et Mlle LECOMTE (1915) 22

Le premier symptôme apparu dix jours après une angine diphtérique est une paralysie oculaire de l'accommodation; ce n'est que un mois plus tard que surviennent des troubles de la déglutition, puis très rapidement une douleur dont la moitié droite de la face, et une paralysie faciale droite à type périphérique, et la malade devient aphone.

A l'examen, on note une paralysie du voile à droite, une paralysie bilatérale de l'accommodation, une paralysie bilatérale des constricteurs du larynx, une paralysie faciale droite, les points d'émergence des branches du trijumeau sont douloureux; les réflexes tendineux sont normaux.

Le liquide céphalo-rachidien contient 30 lymphocytes par mm³, et l'albumine est augmentée; la réaction de Wassermann y est négative.

La température est à 38°4, le pouls à 100, la tension artérielle est de 12-8.

Bien que la paralysie faciale et celle du voile soient en régression, un traitement sérothérapique est institué.

Dix jours plus tard, seuls persistent une parésie des constricteurs et la paralysie de l'accommodation, la première en date; dans le liquide céphalo-rachidien il reste 10 lymphocytes, mais l'albumine est normale.

Dix jours plus tard l'aphonie seule persiste; on suspecte qu'elle est pithiatique après avoir été organique, et une séance de suggestion la fait disparaître en dix minutes. Le liquide céphalo-rachidien est redevenu normal.

Cette observation est très particulière, d'une part, à cause des douleurs dans le territoire du trijumeau, qui sont très exceptionnelles dans la diphtérie; d'autre part, du fait de la paralysie oculaire, premier symptôme nerveux après une angine diphtérique; la paralysie unilatérale du voile est encore un argument en faveur d'une atteinte nucléaire par fixation directe de

la toxine sur les noyaux ; l'importance de la réaction méningée, qui est trouvée un mois après la première paralysie, est encore un fait exceptionnel.

Dans cette observation, comme dans la précédente, on peut admettre que la fixation de la toxine sur les centres nerveux encéphaliques est primitive, et s'est faite peut-être par voie sanguine.

En résumé, si la plupart des paralysies diphtériques, même bulbaires, même accompagnées de réactions méningées plus ou moins durables, ont pour cause une action toxique à point de départ périphérique, il est des cas certains où la toxine n'a pu suivre le trajet des nerfs pour atteindre les centres encéphaliques, mais s'est fixée directement sur les centres, sans qu'il soit possible de déterminer de manière formelle par quel mécanisme.

CHAPITRE II

LES HÉMIPLÉGIES DIPHTÉRIQUES

Les hémiplegies diphtériques sont assez rares, la plupart des statistiques relèvent une hémiplegie pour 1.500 diphtéries. Cependant Rolleston, en 1905, en compte soixante-cinq cas dans la littérature, depuis la première signalée et décrite par Sir William Gull, en 1859, et la deuxième par Bouchut, dix ans plus tard.

Jusqu'en 1913, la seule étiologie invoquée est l'embolie consécutive à la thrombose cardiaque. Pour la première fois, en 1913, Dynkin soulève l'hypothèse de l'encéphalite diphtérique pour certaines hémiplegies qui ne semblent pas d'origine embolique.

Sur six cas rapportés par Rolleston en 1913, s'échelonnant de 1899 à 1912, l'embolie n'est certaine que trois fois ; elle est trouvée deux fois à l'autopsie, et il signale en même temps que sur dix-huit autopsies relevées dans la littérature médicale, l'embolie a été trouvée douze fois seulement.

L'hypothèse de l'encéphalite est reprise un peu plus tard par M. Comby, qui attribue à cette cause un cas d'hémiplegie rapportée par Maurice Levy et Lelourdy, à la Société de Pédiatrie, en 1931.

Diverses étiologies sont encore invoquées : hémorragies (trouvée une seule fois à l'autopsie), artérite, thrombose.

Nous avons recherché, parmi les observations relatives avec détail, à préciser les caractères de l'hémiplégie diphtérique d'origine embolique, de manière à la différencier cliniquement de l'hémiplégie diphtérique d'origine encéphalitique.

1° LES HEMIPLEGIES D'ORIGINE EMBOLIQUE

L'hémiplégie d'origine embolique, comme l'autre d'ailleurs, ne se voit que dans les diphtéries malignes, de la 2^e à la 4^e semaine. La certitude de l'origine embolique est acquise lorsque l'hémiplégie est accompagnée d'embolies dans d'autres organes.

Voici quelques observations de ce genre, que nous avons pu retrouver :

BOUCHUT (1869) 17

L'auteur relate un cas d'hémiplégie droite d'apparition brutale au cours de la convalescence d'une diphtérie, suivie bientôt d'une amaurose subite du même côté.

Il s'agit vraisemblablement d'une embolie de la sylvienne et d'une embolie de l'artère centrale de la rétine.

ALBERT BRETON (1902) 19

Il s'agit d'une enfant de trois ans qui, dix jours après le début d'une angine diphtérique, fait un syndrome secondaire, une hémiplégie gauche d'apparition brusque, puis une embolie de la pédieuse droite. L'évolution en est favorable et six mois plus tard l'enfant est revue en bonne santé, mais l'hémiplégie persiste : la jambe gauche traîne, la main et le poignet sont contracturés.

J. D. ROLLESTON (1913) 60

Sur les six cas que rapporte l'auteur, l'un concerne un enfant de trois ans mort trois jours après l'apparition d'une hémiplégie survenue le quatorzième jour d'une diphtérie; l'autopsie montre une embolie cérébrale, et deux infarctus

dans le rein gauche. Un autre cas a trait à une fillette de trois ans, atteinte d'une hémiplegie gauche le dix-huitième jour de la maladie; l'hémiplegie est suivie le lendemain d'embolies dans les membres inférieurs, et de mort rapide.

Le même auteur, au cours d'une discussion sur les hémiplegies diphtériques, à la même société en 1931, dit avoir observé un cas d'hémiplegie avec embolie splénique.

Mais il est d'autres cas où l'embolie cérébrale n'est pas douteuse non plus : c'est lorsqu'elle survient brusquement au décours d'un syndrome secondaire en voie d'amélioration. En effet, elle n'apparaît pas au moment où les signes cardiaques sont le plus alarmant. Mais, au contraire, lorsque le syndrome semble en rétrocession, que le médecin peut croire la guérison presque certaine, l'embolie cérébrale vient alors provoquer brutalement une hémiplegie.

Dans tous les cas où l'embolie est trouvée à l'autopsie, on constate en même temps l'énorme dilatation cardiaque et la thrombose ventriculaire gauche, associée ou non à la thrombose des cavités droites.

Le pronostic est variable au point de vue vital. Parfois l'embolie elle-même est la cause de la mort. Souvent c'est la syncope cardiaque ou la reprise des symptômes de malignité qui provoquent l'évolution fatale. Les observations de ce genre sont nombreuses et typiques, et toutes signalent la gravité du pronostic fonctionnel ; l'hémiplegie persiste, devient spasmodique et fait des infirmes définitifs.

Voici quelques observations parmi celles des hémiplegies diphtériques, qui sont sûrement dues à une embolie :

MM. DEGUY et B. WEILL (1902) 27

Il s'agit d'une fillette de deux ans et demi hospitalisée dans le service de M. Marfan pour une angine diphtérique; le 13 janvier, dix jours après son entrée, alors qu'elle semblait guérie, elle tombe brusquement dans le coma, après avoir eu quelques mouvements convulsifs du bras et de la jambe gau-

ches; une hémiplégie gauche complète, avec déviation conjugée de la tête et des yeux est constatée aussitôt, et elle meurt le lendemain. L'autopsie montre un ramollissement rouge de la partie antérieure de la zone rolandique, et de la partie avoisinante du lobe temporal à droite; le ramollissement pénètre jusqu'aux noyaux centraux. La sylvienne est oblitérée sur une longueur de trois centimètres par une embolie.

ROLLESTON (1913) 60 *bis*

Un garçon de cinq ans entre à l'hôpital le quatrième jour d'une diphtérie grave de la gorge et du nez; le sixième jour dilatation du cœur et vomissements qui persistent jusqu'au quinzième jour; le foie augmente de volume et il y a de l'albumine dans les urines à partir du quinzième jour. Puis apparaît une paralysie du voile; le vingtième jour les réflexes achilliens et rotuliens sont abolis; le vingt-unième jour hémiplégie et aphasie d'apparition brusque.

L'état s'aggrave progressivement et on voit apparaître une paralysie des muscles ciliaires le vingt-neuvième jour, quatre jours plus tard, des troubles de la déglutition nécessitant l'alimentation par une sonde nasale, puis de l'incontinence des sphincters, et même une parésie du diaphragme. Cependant l'enfant finit par guérir et sort de l'hôpital quatre mois après le début de la maladie avec une hémiplégie droite en contraction; deux mois plus tard il marche avec une canne, mais les troubles aphasiques sont encore importants.

M. WALTER MISCH (1916) 48 *bis*

Six cas inédits d'hémipilégie diphtérique dont quatre sont presque sûrement d'origine embolique. Les deux cas mortels sur ces quatre sont dus à une embolie de la carotide interne à la base du cerveau, l'une à droite, l'autre à gauche, et il y a une grosse thrombose pariétale du ventricule gauche. Dans tous ces cas, l'hémiplégie était survenue brutalement au moment de la convalescence, du seizième au dix-neuvième jour, précédée d'un ictus avec perte de connaissance; dans les deux cas non mortels l'hémiplégie a persisté et elle est devenue spasmodique.

GERHARDT RIEMSCHEIDER (1919) 56

Il s'agit d'un enfant de deux ans et demi qui au dix-neuvième jour d'une diphtérie fait brusquement une hémiplégie droite, puis au bout de dix-huit heures, après une période de convulsions, troubles de la parole et troubles respiratoires, perd connaissance et fait une hémiplégie gauche; peu d'heu-

res après il entre dans le coma et meurt. L'autopsie montre la dilatation et la thrombose cardiaques et des embolies dans les artères cérébrales moyennes droite et gauche sans ramollissement, ce qui s'explique par la rapidité de l'évolution.

K. MATHEIS (1919) 48

L'auteur rapporte le cas d'une fillette de 6 ans, qui après une diphtérie a eu une hémiplegie droite avec des troubles de la parole, l'autopsie montre une embolie de l'artère cérébrale moyenne gauche avec ramollissement récent anémique.

OTTO SAXL (1930) 65

C'est une fillette de huit ans qui à la convalescence d'une diphtérie grave avec paralysie précoce du voile, et signes de myocardite, tombe au dix-neuvième jour dans le coma avec des crises cloniques puis une hémiplegie droite avec aphasie. L'hémiplegie rétrocede partiellement dans les semaines suivantes.

Voici, pour terminer, une observation inédite d'hémiplegie diphtérique d'origine embolique :

OBSERVATION PERSONNELLE DUE A L'OBLIGEANCE DU
DOCTEUR KAPLAN

Il s'agit d'une fillette de trois ans et demi qui le 3 avril 1932 est atteinte d'une angine diphtérique avec d'emblée des fausses membranes étendues. Son frère, vacciné avait eu huit jours avant une diphtérie bénigne. La fillette avait reçu en janvier, à l'occasion d'une angine blanche non diphtérique 40 cm³ de sérum. Les parents redoutant les accidents sériques, on fait un ensemencement le 4 avril et le 5, 16.000 unités de sérum purifié, après quatre injections successives de 1/10^e de cm³; l'enfant est pâle, la température à 39, les fausses membranes sont étendues et fétides, il existe une légère adénopathie non douloureuse.

Le 6 avril, l'enfant reçoit 100 cm³ de sérum non purifié, puis 60 les jours suivants; l'évolution semble favorable et les fausses membranes tombent complètement le 9 avril. Le 10 avril, une éruption sérique apparaît, qui dure trente-six heures; l'enfant est restée pâle et le 11 avril survient un syndrome secondaire marqué par une parésie du voile, une albuminurie légère (20 centigr.), un pouls rapide à 120, un bruit de galop; la température est à 37°5.

Du 11 au 18 avril, se poursuit la lutte contre le syndrome secondaire par les toni-cardiaques et l'extrait de surrénale; la tension reste basse à 9-7 au vazez; l'enfant vomit plusieurs fois.

Cependant le 18 avril au soir, une amélioration notable se produit, le bruit de galop disparaît, l'enfant est beaucoup mieux. Subitement, le 19, à 5 heures du matin, l'enfant perd connaissance quelques instants et au réveil on constate l'existence d'une hémiplegie gauche complète. Aucun mouvement n'est possible à gauche, il n'y a pas de contracture, les réflexes sont à peu près égaux des deux côtés, la face est paralysée à gauche, il existe un signe de Babinski à gauche.

Quelques mouvements réapparaissent vers le 10 mai, mais le 14 mai s'installe une polynévrite généralisée, avec paralysie du voile, des rotuliens et des achilliens des deux côtés; le signe de Babinski persiste. Mais cette polynévrite ne dure que quelques jours. Vers le 18 ou 19 mai se produit une amélioration rapide. L'enfant commence à marcher au début de juin; dans le courant de juin la paralysie faciale disparaît presque complètement, quelques mouvements sont possibles dans la racine du membre supérieur et la contracture fait son apparition.

Depuis, l'amélioration se poursuit de manière très lente, et l'enfant reste une hémiplegique infirme.

Cette observation nous permet de noter, une fois encore, les éléments essentiels du diagnostic clinique de l'hémiplegie diphtérique d'origine embolique : brutalité du début, apparition vers le 18^e jour, au début de la convalescence, lorsque le myocarde reprend son tonus, persistance de séquelles durables lorsque le malade survit.

2° LES HEMIPLEGIES DIPHTERIQUES SANS EMBOLIE

Très rarement l'hémiplegie est due à un ramollissement cérébral, mais on ne trouve ni embolie, ni thrombose des artères cérébrales. Nous n'avons pu relever que deux observations de ce genre ; l'une rapportée par Labadie-Lagrave, en 1875, concerne un enfant de 7 ans 1/2 qui, au cours d'une trachéotomie, fait un ictus, tombe dans le coma et meurt en trente-

six heures avec une hémiplegie droite ; la cause de l'hémiplegie était un ramollissement du lobe antérieur de l'hémisphère gauche, et l'auteur conclut à une embolie bien qu'il ne l'ait pas trouvée.

En 1892, Treveylan relate l'observation d'une hémiplegie droite avec aphasie, à la suite d'une crise convulsive, survenue trois semaines après le début d'une diphtérie en apparence guérie. Treize jours plus tard, le malade meurt subitement, et l'auteur trouve un ramollissement de la capsule externe sans embolie visible.

Ces deux cas prêtent à discussion, car les coupes en série n'ont pas été faites, et il n'est pas possible d'éliminer avec certitude l'embolie, ni surtout l'artérite. Car l'artérite a été récemment invoquée comme cause de certaines hémiplegies diphtériques qui diffèrent cliniquement et anatomiquement des hémiplegies d'origine embolique ; nous verrons que cette étiologie, généralement admise, est loin d'être certaine ; en tout cas elle n'a jamais, à notre connaissance, été vérifiée histologiquement.

Nous devons d'abord signaler quelques observations très curieuses où les symptômes cliniques observés ne correspondent nullement aux lésions cérébrales trouvées à l'autopsie.

Nous n'avons pas pu retrouver le détail de l'observation d'Eguiz, de Moscou, concernant une fillette de six ans, qui mourut d'une hémiplegie survenue le 13^e jour d'une diphtérie, et qui n'avait qu'un petit point de ramollissement cérébral, sans embolie visible.

Mais deux observations importantes nous montrent une hémiplegie avec aphasie, sans autre lésion qu'un petit ramollissement du noyau lenticulaire.

Voici ces observations, qui méritent d'être détaillées :

J. HALLE, MARCEL BLOCH et FOIX (1916) 38

Une fillette de trois ans et demi entre aux Enfants-Malades pour une angine diphthérique grave datant de deux jours; les fausses membranes sont énormes, grisâtres, épaisses, les ganglions tuméfiés, la température est à 38°4, le pouls bat à 132; l'enfant est pâle, il y a de l'albumine dans les urines, et l'ensemencement montre qu'il s'agit de bacilles longs.

Sous l'influence de la sérothérapie l'état local s'améliore et le septième jour, la gorge est nettoyée, les adénopathies ont disparu, la température est à 37, mais l'enfant reste fatiguée et pâle avec un pouls à 120, et la matité cardiaque est très élargie.

Le lendemain apparaît une paralysie du voile avec une légère ascension thermique, les réflexes rotuliens existent, mais sont très diminués.

Treize jours après le début de la maladie, l'enfant, dont l'état général indique une profonde intoxication, vomit, et dans la soirée l'infirmière remarque qu'elle a de la peine à mouvoir le côté droit.

Le lendemain il existe une hémiplegie droite complète avec aphasie, exagération des réflexes tendineux et signe de Babinski à droite, sans trouble de la sensibilité; le liquide céphalo-rachidien n'est anormal que par une légère albuminose.

Progressivement l'hémiplegie rétrocede, et vingt jours après son apparition, la face est encore un peu déviée, mais la motilité des membres et la parole sont presque normales; le signe de Babinski persiste à droite.

Par contre, les troubles de la phonation et de la déglutition sont très marqués; l'enfant s'effondre dès qu'on essaie de la mettre debout, la tête retombe sur la poitrine, les rotuliens sont faibles, et le 14 décembre l'enfant succombe à une paralysie grave avec phénomènes bulbaires, vomissements, pâleur, somnolence, cyanose, et un pouls très rapide.

A l'autopsie l'ensemble des divers organes thoraciques ont la congestion généralisée, habituelle dans tous les cas de diphthérie grave.

Le cœur mou, de couleur normale, ne contient que des caillots agoniques non adhérents, sans trace d'endocardite même au niveau de la pointe.

Le cerveau est congestionné de façon diffuse, mais sur la coupe horizontale de Flechsig, on constate immédiatement l'existence d'un petit foyer de ramollissement strictement limité au segment externe du noyau lenticulaire ou putamen, dans ses deux-cinquièmes postérieurs; la limite de la lésion est linéaire et nette, elle n'atteint ni la capsule interne en dedans, ni la capsule externe en dehors, et sur des coupes parallèles, haute et basse de la région elle se trouve encore limitée au noyau lenticulaire. Le reste du cerveau est macroscopiquement indemne. Il existe seulement un minuscule foyer de ramollissement, à la partie antérieure du putamen, en avant du premier.

L'examen microscopique précise l'existence des deux foyers

et leur exacte limitation au putamen. Autour du foyer de ramollissement les vaisseaux sont gorgés de sang et entourés de cellules rondes traduisant un processus de périvascularite, mais ces éléments sont peu nombreux. Dans le segment de la capsule externe situé entre l'avant-mur et le putamen, il existe de minuscules îlots de désintégration visibles seulement au microscope.

Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un ramollissement dans le territoire des plus postérieures des artères striées externes; ou artères lenticulo-optiques, mais qu'il est impossible d'en déterminer histologiquement la cause de façon certaine; ils discutent l'embolie ou la thrombose.

Ils pensent, qu'a priori, la lésion du putamen ne pouvait pas provoquer une hémiplégie, étant donné l'intégrité de la capsule interne, mais que la contiguïté de la capsule et du ramollissement aurait amené un retentissement de l'un sur l'autre.

Ils ne s'expliquent pas l'aphasie, et se demandent si les troubles du langage ne relèvent pas d'une perturbation des fonctions dévolues au noyau lenticulaire dans l'exercice de la phonation.

Nous pensons que le foyer de ramollissement du putamen ne peut être rendu responsable d'une hémiplégie aussi totale, même transitoire et surtout pas de l'aphasie décrite de manière très précise : « La malade comprend tout ce qu'on lui dit, elle exécute correctement les ordres qu'on lui donne, mais elle ne peut émettre aucun son ». Par contre, la paralysie du voile, très nette au début, ne gêne ni la parole ni la déglutition ; les troubles de la phonation et de la déglutition n'apparaissent que très tardivement, alors que l'aphasie a disparu, et sont peut-être dus, plus au ramollissement qu'à la paralysie du voile.

Nous exposerons, dans un autre chapitre, une conception nouvelle au sujet de la pathogénie de ces hémiplegies transitoires, et de la formation de ces ramollissements, sans artérite ni embolie.

La deuxième observation que nous allons résumer se rapproche beaucoup de la précédente :

Une fillette de cinq ans et demi entre à l'hôpital Hérold le 5 novembre 1926 pour une angine diphtérique grave, avec des fausses membranes étendues, la température est à 38°6, le pouls à 130, la tension artérielle basse (9,5); l'enfant est très pâle. Sous l'influence du sérum les fausses membranes tombent rapidement, mais un nuage d'albumine apparaît le 20 novembre.

Le 24 se produit une syncope passagère.

Le 25, la température est à 37, l'état général est meilleur, il n'y a pas de paralysie du voile, mais on note un peu d'œdème des pieds et des jambes.

Le 28, vers 14 heures, l'infirmière s'aperçoit que l'enfant ne peut se servir de son côté droit, et un peu plus tard, l'examen révèle une hémiplegie droite complète, avec exagération des réflexes tendineux au membre inférieur droit, clonus du pied à droite, mais pas de signe de Babinski, pas de troubles de la sensibilité, pas de troubles sphinctériens, pas d'aphasie. Le liquide céphalo-rachidien contient des hématies sans réaction leucocytaire, ni hyper-albuminose.

Les jours suivants l'insuffisance cardiaque s'accroît, les œdèmes augmentent, les urines sont rares, la température est remontée à 38; sous l'influence de la digitaline la diurèse se rétablit, les œdèmes diminuent, mais persistent du côté de l'hémiplegie, le pouls est régulier à 80.

Jusqu'au 8 décembre, l'état s'améliore et l'hémiplegie regresse franchement, mais le huit, un syndrome secondaire s'installe, la température remonte à 40°, les urines sont rares et contiennent 5 gr. d'albumine, le pouls est rapide et irrégulier, une paralysie du voile apparaît.

Les jours suivants, s'installe une paralysie généralisée aux quatre membres, au tronc, à la nuque avec abolition de tous les réflexes tendineux et disparition du clonus; puis surviennent des troubles de la déglutition, le cœur est de plus en plus irrégulier et l'enfant meurt le 23 décembre.

L'autopsie montre des lésions de néphrite aiguë et de myocardite; l'endocarde est normal.

Mais surtout il existe un ramollissement de la partie postérieure du noyau lenticulaire du côté gauche, sans atteinte du faisceau pyramidal.

Les auteurs font l'hypothèse d'une artérite pour expliquer le ramollissement.

Nous voyons qu'il existe des différences entre les symptômes observés au cours de l'évolution de ces deux hémiplegies, et ceux qui sont habituels aux hémiplegies d'origine embolique.

Tout d'abord, si l'hémiplegie est toujours l'apanage des formes malignes de la diphtérie, l'hémiplegie sans

embolie est plus précoce: elle survient vers le 12^e ou le 13^e jour, avant l'apparition du syndrome secondaire ou pendant son évolution, et non au moment de sa guérison, avant que n'évoluent les paralysies de la troisième semaine.

Le début en est rapide, mais sans ictus, sans perte de connaissance.

Elle regresse très rapidement par la suite.

Les signes d'insuffisance cardiaque existent toujours, mais on ne trouve pas de thrombose du cœur ni d'embolie cérébrale, et les lésions du cerveau qu'on constate n'expliquent pas les signes cliniques.

Il serait prématuré de conclure, sur deux cas seulement, mais nous devons rappeler que ces deux malades sont morts d'intoxication et de paralysie généralisée, et non du fait de leur hémiplegie, en pleine rétrocession.

La guérison plus fréquente et plus complète de ces hémiplegies explique que les constatations anatomiques soient plus rares. Enfin, nous n'avons tenu compte que d'observations très précises et très détaillées.

Nous pensons cependant que les hémiplegies transitoires relèvent de causes analogues. Les observations en sont extrêmement rares, et il faut nous reporter encore une fois à Rolleston, pour en trouver la description. Les deux cas, qu'il signale en 1916, sont précédés de convulsions ; une hémiplegie droite totale, avec aphasie et signe de Babinski s'installe ensuite, mais ne dure que vingt-quatre heures.

Dans le premier cas, il n'y avait aucun trouble cardiaque apparent ; dans le second, au contraire, l'insuffisance cardiaque était manifeste. Rolleston émet l'hypothèse d'une origine urémique, ou d'embolies microscopiques.

Plus tard il signale encore un cas où l'hémiplegie ne dura que trois heures.

Enfin, étudiant le signe de Babinski dans la diphtérie, il le trouve dans 20 % des cas, surtout dans les formes graves, et lui attribue une importante valeur pronostique ; il constate que l'extension de l'orteil disparaît à la convalescence.

3° LES ENCEPHALITES AVEC HEMIPLEGIE

De même que les hémiplegies transitoires, nous pensons que les hémiplegies d'apparition rapide, mais progressive ne sont pas non plus d'origine embolique, mais comme elles guérissent habituellement, nous n'avons pu relever aucune constatation anatomique.

En voici quelques exemples :

GAUDARD (1884) 34

Un enfant de sept ans, atteint de croup le 15 avril, est guéri le 30 du même mois. Le 5 mai, au réveil, on constate une hémiplegie droite, qui se complète en trois jours; l'hémiplegie est alors totale, puis la guérison se fait lentement, il persiste une hémiparésie avec atrophie.

WORSTER-DROUGHT et I. M. ALLEN (1929) 77

Une fillette de cinq ans est hospitalisée quinze jours pour une diphtérie de la gorge; quelque temps après sa sortie de l'hôpital, les parents constatent que les deux membres inférieurs ont moins de force; puis peu à peu la jambe gauche redevient normale, tandis que l'enfant boîte de la jambe droite; très progressivement s'installe une parésie du bras droit.

A l'occasion d'une nouvelle hospitalisation, quatre ans plus tard, l'auteur constate l'existence d'une hémiparésie droite avec contracture légère, et atteinte du facial inférieur; la sensibilité est normale, le Wasserman est négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, dont la cytologie est normale.

L'âge mental d'après les tests de Binet et Simon est de huit ans au lieu de neuf.

Cette observation peut être rapprochée de la suivante :

MISCA (1916)

Un enfant de sept ans et demi fait trente-quatre jours après une diphtérie sévère, une hémiparésie du côté gauche, d'apparition rapide mais progressive en quelques heures ; cette hémiplégie rétrocede ensuite rapidement, et l'enfant revu trois mois plus tard n'en garde qu'un léger effacement du pli nasogénien.

Il nous paraît certain que ces observations d'hémiplégies qui apparaissent, après la guérison de la diphtérie, de manière progressive, ou en tout cas sans ictus, et qui rétrocedent plus ou moins complètement, ne sont pas dues à des embolies. D'ailleurs, aucun trouble cardiaque grave n'est noté dans les cas que nous venons de citer.

Il semble également que l'existence d'une artérite soit très hypothétique : sans qu'il soit possible de l'affirmer de manière certaine, on peut concevoir qu'une encéphalite plus ou moins diffuse soit la cause de ces hémiplégies.

Cette hypothèse est plus plausible encore pour quelques observations que nous allons détailler. Elles sont en petit nombre, mais nous n'avons retenu que celles qui ne prêtent guère à discussion.

Il n'en existe qu'une où les constatations anatomiques confirment cette hypothèse, mais malheureusement nous n'en avons pas les détails cliniques.

SPOLVERINI (1903)

Citée dans la thèse de Janneau

En faisant l'autopsie d'un enfant de vingt mois atteint d'hémiplégie diphtérique, il trouve une dure-mère épaisse, recouverte d'exsudats, et de très nombreux petits foyers hémorragiques disséminés dans un hémisphère.

Etant donné que les encéphalites des maladies infectieuses n'étaient pas connues à cette époque, il est naturel que l'auteur ait conclu à une artérite disséminée, d'origine toxique ; mais nos connaissances actuelles permettent de réformer ce diagnostic, en faveur de celui de méningo-encéphalite infectieuse, diphtérique.

De même l'observation personnelle de Janneau, dans sa thèse, a trait à une hémiplégie dont l'étiologie encéphalique est probable ; elle est précédée d'agitation et de phénomènes syncopaux, puis le coma hémiplegique s'installe rapidement. Par la suite, l'évolution de gros troubles psychiques (euphorie, diminution de la mémoire, baisse globale des facultés intellectuelles) qui se sont ajoutés aux phénomènes aphasiques, confirment cette hypothèse.

Dans l'observation qui suit, l'encéphalite diphtérique nous paraît très probable également.

MAURICE LEVY et LELOURDY (1930) 45

Une fillette de sept ans entre dans le service de M. Babonneix pour une angine diphtérique de moyenne gravité; d'ailleurs, elle avait été vaccinée quelques mois auparavant. La température est à 39, le pouls régulier, mais un peu rapide, la tension artérielle normale, les urines contiennent un peu d'albumine.

En quatre jours, sous l'influence du sérum la guérison paraît complète; la température ne remonte que quelques jours après, à l'occasion des accidents sériques, puis tout est rentré dans l'ordre le 6 août.

L'ensemencement de la gorge est négatif et l'enfant considérée comme guérie est prête à quitter le service, lorsque dans la nuit du 9 au 10 août, elle est prise de crises convulsives subintrantes, limitées au côté droit du corps, face membre supérieur, membre inférieur; les secousses prédominent nettement au bras. La température est à 41°6 au début, puis descend à 39° dans la matinée. Le liquide céphalo-rachidien est clair, sa cytologie est normale, et la ponction ne modifie pas les crises. Le pouls est rapide mais régulier, le cœur normal, les urines ne contiennent pas d'albumine, l'urée sanguine est de 0,59 0/00. Les convulsions durent une quinzaine d'heures, puis une hémiplégie flasque totale, apparaît à droite; les réflexes sont abolis, à droite, le signe de Babinski existe du même côté.

Dès le lendemain, l'obnubilation a disparu, l'enfant est calme, lucide, sans fièvre; la contracture fait déjà son apparition, et on constate que l'enfant est aphasique; l'aphasie est du type de Broca; il n'y a ni trouble de la sensibilité, ni hémianopsie. L'état général est bon, et en particulier le cœur est tout à fait normal.

L'évolution est très favorable, l'hémiplégie rétrocede rapidement, l'anarthrie disparaît, l'aphasie de Wernicke persiste un peu plus longtemps, et au bout de trois mois il ne reste qu'une monoplégie brachiale, avec contracture.

Les auteurs éliminent l'embolie, à cause de l'intégrité du cœur, et concluent à un ramollissement sylvien superficiel par artérite.

Au cours de la discussion, soulevée par cette intéressante observation, M. Marfan rejette l'hypothèse de l'artérite, et M. Comby se rallie à celle d'une encéphalite aiguë ; il rappelle un cas tout à fait analogue, observé à la suite d'une vaccination jennérienne.

La fièvre élevée, les phénomènes convulsifs prolongés, l'intégrité du liquide C. R., la rétrocession de l'hémiplégie sont en faveur d'une encéphalite.

Voici une observation encore plus caractéristique de l'encéphalite diphtérique :

C. WORSTER-DROUGHT et T. R. HILL (1931) 78

Un garçon de treize ans entre à l'hôpital, pour une angine diphtérique grave ; les symptômes d'intoxication et de défaillance cardiaque évoluent une dizaine de jours, puis tout semble rentrer dans l'ordre.

Dix-neuf jours après le début de la maladie, on remarque que l'enfant est un peu obnubilé, et répond mal aux questions. Puis rapidement apparaissent une paralysie faciale droite et une paralysie du membre supérieur droit; deux jours plus tard survient une aphasie motrice et l'hémiplégie se complète; le réflexe plantaire se fait en extension à droite; le jour suivant l'extension de l'orteil est bilatérale, puis une légère amélioration se produit. Mais le vingt-cinquième jour l'enfant a une crise épileptiforme généralisée à la suite de laquelle les deux jambes se mettent en flexion, et le malade devient incontinent. Le liquide céphalo-rachidien est normal à ce moment. L'enfant est gardé quelque temps en surveillance, et voici son état après quelques semaines.

Les jambes sont habituellement étendues et croisées par suite de la contracture des adducteurs; de temps à autre, elles

se mettent en flexion involontaire; les réflexes tendineux des membres inférieurs sont exagérés, la contracture nette, mais le signe de Babinski a disparu. Exagération des réflexes au membre supérieur droit, qui est le siège de mouvements choro-athétosiques, et syncinétiques. L'intelligence est à peu près conservée; l'enfant comprend les questions malgré l'aphasie motrice, mais il existe des signes pseudo-bulbaires, rire et pleurer spasmodiques, troubles de la déglutition, facies figé, avec la bouche ouverte, la langue pendante, une sialorrhée continue. Les pupilles sont normales ainsi que la motilité oculaire. L'incontinence persiste, il n'y a pas de trouble de la sensibilité.

Les auteurs admettent la possibilité de trois hypothèses, embolie cérébrale bilatérale des artères lenticulo-striées, encéphalite diphtérique, par analogie avec les encéphalites des autres maladies infectieuses, ou enfin une encéphalite épidémique indépendante, mais activée ou modifiée par la diphtérie.

L'apparition progressive des symptômes, l'absence de troubles cardiaques au moment du début des symptômes cérébraux sont contre l'embolie.

L'absence de paralysie oculaire, l'intensité et la spasticité de la paraplégie ne sont pas en faveur de l'encéphalite épidémique.

Nous pensons qu'il faut se rallier au diagnostic d'encéphalite diphtérique, coexistant peut-être avec un ramollissement bilatéral du putamen, ce qui rapprocherait cette observation de celle de MM. Foix et Hallé, et de celle de MM. Armand-Delille et Vibert.

Fait assez curieux, l'embolie peut coexister avec l'encéphalite, témoin une observation de Misch, où une fillette a eu successivement une hémiplégie gauche complète d'apparition brusque au vingt et unième jour d'une diphtérie grave, puis trois jours plus tard une hémiparésie droite progressive; l'enfant étant morte subitement par défaillance cardiaque quelques jours plus tard, à l'autopsie l'auteur trouve une embolie de la sylvienne droite, avec ramollissement dans le territoire correspondant, mais rien à gauche.

Pour terminer, voici une observation inédite, d'encéphalite diphtérique avec hémiplégie :

Observation personnelle inédite recueillie dans le service de notre maître le Docteur MILHIT, grâce à l'obligeance de notre camarade et ami FOUQUET.

L'enfant G. L..., âgée de trois ans et demi entre à l'hôpital Hérold pour des convulsions, avec fièvre. En effet, le 3 septembre la température est à 40° et l'enfant a des convulsions subintrantes limitées au côté droit, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux; elle n'urine pas depuis le début des crises. La gorge étant rouge, avec quelques exsudats pharyngés, l'enfant reçoit 60 cm³ de sérum antiscarlatineux, et 60 cm³ de sérum antidiphtérique. D'ailleurs, deux ensemencements successifs montrent la présence de bacilles diphtériques moyens et longs; le liquide céphalo-rachidien est clair et coule en jet, il y a 0 gr. 15 d'albumine et 2,4 leucocytes par mm³; le Wassermann est négatif; il y a 0 gr. 85 d'urée par litre de sang.

Le jour suivant la température tombe à 38°, les convulsions cessent (elles ont duré plus de vingt-quatre heures); l'enfant urine, il n'y a ni sucre ni albumine, dans les urines.

Le lendemain, l'enfant est toujours obnubilée, la température est à 37°5, mais l'amaigrissement est extrême, avec paralysie faciale, et signe de Babinski. L'enfant urine normalement, une nouvelle ponction lombaire ramène quelques gouttes de liquide clair contenant 0 gr. 15 d'albumine, 1 leucocyte par mm³ et quelques globules rouges.

La malade reçoit 220 cm³ de sérum antidiphtérique, du gardénal, de l'ouabaïne intramusculaire, de l'extrait surrénal, mais le mardi 6 septembre la température remonte à 39°2; l'enfant s'enfonce dans le coma et les parents l'emportent. L'obnubilation n'a jamais permis la recherche de l'aphasie.

Cette observation est très particulière par la précocité extrême des phénomènes convulsifs et paralytiques; nous croyons que c'est la seule observation où les convulsions ont été le signal-symptôme d'une diphtérie.

Mais nous pensons que ce fait peut s'expliquer par les antécédents de la fillette: en effet, elle avait déjà eu des convulsions, et sur sept frères et sœurs, quatre seulement sont vivants, trois sont morts en bas âge avec des convulsions.

D'autre part, cette enfant avait été vaccinée contre la diphtérie, la dernière injection datant de un mois.

Il est donc permis de penser qu'une angine avait évolué à bas bruit depuis quelques jours déjà, ou même était en voie de guérison, ce qui expliquerait le peu d'intensité des symptômes locaux.

Quelle que soit la cause de la précocité des convulsions et de l'hémiplégie, nous pensons qu'il s'agit d'une encéphalite diphtérique, évoluant sur un cerveau fragile ; l'hypothèse de l'origine urémique de ces convulsions ne nous semble pas devoir être retenue, car si le chiffre de l'urée sanguine est assez élevé, le sang a été pris APRÈS l'apparition des crises convulsives, qui peuvent modifier la teneur en urée du sang ; d'autre part, l'urine ne contenait pas d'albumine, et l'enfant n'a eu ni œdème, ni aucun autre signe de néphrite aiguë ou chronique.

EN RÉSUMÉ, l'hémiplégie diphtérique se présente, en clinique, sous les aspects un peu différents ; sur les trente cas que nous avons analysés tantôt il s'agit d'une hémiplégie d'origine embolique, son début est alors brutal, marquée d'un ictus, avec perte de connaissance ; elle survient du 18^e au 21^e jour de la maladie, le plus souvent au décours d'une diphtérie maligne, en voie d'amélioration (14 observations, soit environ la moitié des cas).

Tantôt il s'agit d'hémiplégies dont la cause est encore mal connue, mais qui apparaissent de façon précoce, en pleine évolution d'une diphtérie maligne, qui rétrocedent parfois rapidement et de façon complète, et qui ne laissent pas de séquelles lorsque le malade survit (8 observations).

Enfin, parfois il s'agit véritablement d'encéphalites aiguës, de la convalescence, l'évolution en est progressive, ou lorsque le début est aigu, il est remarquable par l'intensité et la durée des crises convulsives qui

précèdent l'hémiplégie, et par la rétrocession rapide, mais souvent incomplète des phénomènes paralytiques lorsque la guérison est obtenue (8 cas).

Nous pensons qu'il faut attribuer à d'autres causes que l'embolie un peu plus de la moitié des cas d'hémiplégies diphtériques, car dans notre travail nous n'avons retenu que les observations suffisamment détaillées pour nous permettre d'éliminer à coup sûr l'embolie ; la connaissance des encéphalites des maladies infectieuses est trop récente pour que les constatations anatomiques ou la description des signes cliniques aient été orientées dans ce sens, et de fait les premières observations de ce genre datent de 1913.

CHAPITRE III

LES CRISES CONVULSIVES AU COURS DE LA DIPHTÉRIE

Nous avons déjà remarqué la fréquence des crises convulsives, annonciatrices d'une hémiplégie ;

Tantôt ce sont des crises généralisées, qui durent peu et précèdent de quelques instants le coma hémiplégique.

Tantôt, au contraire, il s'agit de crises subintrantes, durant plusieurs heures, mais qui sont localisées au territoire qui sera frappé de paralysie. Dans une observation, où une monoplégie brachiale a persisté longtemps, les secousses avaient été surtout marquées au bras.

Mais, d'autre fois, la crise convulsive reste isolée et unique. Les observations de tels cas sont très rares et nous n'en avons trouvé qu'un signalé par Ronaldson, en 1924 ; l'auteur ne s'expliquait d'ailleurs pas le rapport entre la diphtérie et cette complication.

Personnellement, nous avons pu observer à deux reprises des crises convulsives généralisées au cours de diphtéries mortelles.

L'un de ces cas est relaté parmi douze cas de diphtérie maligne, que nous rapportons, en 1930, avec notre maître M. Armand-Delille, à la Société de Pédiatrie.

Un garçon de sept ans entre à l'hôpital Hérold le cinquième jour d'une diphtérie maligne : il est presque sans connaissance, la température est à 38°8, l'enfant est pâle avec un facies plombé, un pouls rapide, un foie gros et douloureux ; il vomit à plusieurs reprises, des fausses membranes d'odeur fétide s'étendent sur les amygdales et le voile.

Le malade reçoit aussitôt 200 cm³ de sérum de Roux, et quelques heures plus tard, une injection intraveineuse de un huitième de mmgr. d'ouabaine; une demi-heure après cette injection on assiste à une véritable résurrection : l'enfant est coloré, il a repris connaissance et veut même se lever.

Les injections d'ouabaine sont poursuivies pendant cinq jours à raison de deux par jour, en même temps que deux injections de 100 cm³ de sérum, d'injections d'extract persurrénal; il reçoit de plus 0,40 d'extract surrénal per os, et un goutte à goutte glucosé et adrénaliné.

Le 6 juin, deux jours après son entrée, l'enfant est apyrétique, la gorge est détergée, mais il reste pâle, le pouls est rapide; un nuage d'albumine apparaît dans les urines.

Le 8 juin, assez rapidement l'état général s'aggrave, le petit malade redevient somnolent, recommence à vomir, l'albuminurie augmente, le pouls se ralentit et devient irrégulier.

Du 10 au 13 juin, il est presque sans connaissance, puis meurt quelques instants après une crise convulsive généralisée, au cours de laquelle il perd ses urines.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Cette observation met en évidence l'importance des troubles circulatoires, dans la genèse des accidents encéphaliques, qu'ils soient d'origine cardiaque, comme dans notre observation, qu'ils soient dus à des lésions des surrénales, ou qu'ils dépendent d'une paralysie des centres vaso-constricteurs. Nous les retrouvons constamment dans les hémiplegies d'origine encéphaliques comme dans d'autres manifestations nerveuses.

L'action, malheureusement temporaire de l'ouabaine dans notre observation, montre que les troubles circulatoires, malgré leur importance, ne sont pas seuls en cause.

Observation personnelle, inédite, recueillie dans le service de M. DARRE, grâce à l'obligeance de notre amie Mme KOURILSKI.

Paulette A..., cinq ans et demi, vaccinée correctement trois ans plus tôt, se plaint de la gorge depuis le 30 septembre 1931; on l'amène à l'hôpital le 5 octobre seulement, avec une angine grave; en examinant la gorge, on voit des fausses membranes épaisses, noirâtres sur les deux amygdales, les piliers, la luette, débordant sur la face interne des joues, et d'une fétidité repoussante; la langue est recouverte d'un enduit épais que l'enfant expulse par moments; on note de plus un coryza sanguinolent bilatéral, et l'enfant rejette de temps à autre des débris de fausses membranes. L'adénopathie est énorme bilatérale avec périadénite; les bruits du cœur sont sourds, mais réguliers, la température à 37°6, les poumons normaux, le dosage de l'urée sanguine donne le chiffre de 0 gr. 40, avec 4 gr. 52 de chlorures, deux jours après l'entrée et une albuminurie de 4 gr. A l'ensemencement bacille diphtérique pur sans association microbienne.

A peine arrivée à l'hôpital l'enfant fait une crise épileptiforme généralisée, qui dure trois à quatre minutes, et ne se répète plus par la suite.

Trente-six heures plus tard, la fillette a un vomissement noir, puis entre dans le coma et meurt dans la nuit du 6 au 7 octobre. La température est restée à 37°5.

A l'autopsie nous notons la congestion généralisée des organes, habituelle aux diphtéries malignes, mais le cœur est à peu près normal, sans caillot adhérent à l'endocarde; le cerveau est macroscopiquement assez congestionné: nous remarquons le piqueté hémorragique de la substance blanche, et la teinte hortensia de la substance grise.

Nous avons coupé et examiné histologiquement différentes régions du cerveau: cortex de la région rolandique, bulbe, pédoncules cérébraux, noyaux gris centraux. Nulle part nous n'avons trouvé de lésions cellulaires, par la méthode de Niessl.

Sur les coupes du cortex de la région rolandique, les vaisseaux sont très distendus, et entourés d'œdème; sous et dans la pie-mère, il existe des suffusions de globules rouges dans la gaine des vaisseaux, mais cette gaine n'est pas rompue. Dans le parenchyme lui-même, les vaisseaux sont distendus, il y a peu d'œdème, une margination microglie, légère, mais indéniable. Le cortex de la région frontale est identique; même aspect encore, sur une coupe haute des noyaux gris centraux passant par le putamen et le noyau caudé, le maximum des lésions correspond au noyau caudé, où se trouvent des corps amyloïdes de désintégration.

Sur une coupe basse, la dilatation vasculaire est moins marquée dans le noyau lenticulaire; le thalamus est intact.

Le cervelet, le bulbe et les pédoncules sont normaux.

En résumé, il existe uniquement des modifications de la circulation cérébrale; l'œdème, les suffusions hémorragiques et même la margination microglie, peuvent être tenues pour la conséquence d'une vaso-dilatation prolongée.

Il nous semble que par leur apparition précoce, en pleine évolution de diphtérie maligne, par leur fugacité, leur durée réduite, ces deux observations de crises convulsives peuvent être rapprochées des hémiplegies précoces plus ou moins transitoires, que nous avons décrites au chapitre précédent.

Nous placerons dans le même chapitre que les crises convulsives les faits étiquetés « diphtérie spasmodique », bien qu'ils soient très différents des crises épileptiformes.

Toutes les observations ne sont pas d'égale valeur et beaucoup manquent de bases solides. Pour un grand nombre il est probable qu'il s'agissait d'encéphalite épidémique chez des porteurs de germes. En 1903, M. Babonneix faisant la critique des cas relatés, n'en retient que cinq où la diphtérie est évidente, et où les contractures peuvent être rattachées à la tétanie.

Il les classe en tétanies primitives, où la diphtérie passe inaperçue jusqu'à l'apparition des contractures et en tétanies secondaires, où les contractures surviennent au cours d'une diphtérie caractérisée.

BAGINSKI (1893) 11

Une enfant de quatre ans et demi est soignée pour un trismus douloureux avec de courtes phases de contractures généralisées et d'opisthotonos. Lorsque les symptômes tétaniques diminuent, on trouve du bacille diphtérique dans la gorge; l'étiologie diphtérique est d'ailleurs confirmée par une épidémie de diphtérie dans les deux salles où l'enfant a été hospitalisée, et plus tard par l'apparition de paralysies dont la nature diphtérique est incontestable (paralysie du voile, paralysie oculaire, polynévrite généralisée avec abolition des réflexes, troubles de la déglutition, arythmie, etc.). L'enfant sort guérie au bout de cinq mois.

BITOT (1903) 13

Dans cette observation, les contractures sont précédées de crises convulsives, le bacille diphtérique est trouvé, par ailleurs, dans la salive; le traitement par le sérum de Roux est institué quinze jours après le début; il se produit une aggravation subite de quelques heures, puis l'enfant guérit rapidement.

Dans deux observations, l'une de Moussous, l'autre de Bitot, il s'agit de contractures chez des nouveau-nés, attribuées au tétanos, jusqu'à ce que l'examen bactériologique du pus ombilical leur ait assigné leur véritable origine.

Dans le cas de Moussous, la fillette mourut à vingt jours, huit jours après le début de la maladie; il n'y avait qu'un peu de congestion cérébro-médullaire à l'autopsie, mais le cerveau n'a pas été examiné histologiquement. C'est d'ailleurs la seule observation avec autopsie.

Le cas de Bitot concerne une fillette de vingt-six jours, ayant une contracture généralisée, avec opisthotonos, spasmes des muscles de la succion et de la déglutition, datant de quinze jours; l'action du sérum de Roux est remarquable, puisque cinq injections de 10 cm³ amènent une régression complète de tous les symptômes, y compris du suintement oculaire et ombilical où l'ensemencement avait montré la présence de bacilles diphtériques longs.

IRWING-SNOW (1902) 41

Il s'agit d'un garçon de sept ans, qui atteint d'angine diphtérique a très rapidement une raideur de la colonne vertébrale, puis du trismus, puis de la raideur des membres. Bientôt surviennent des crises paroxystiques avec état asphyxique. Cet état dure une douzaine de jours, puis prend une allure subaiguë. Les injections de sérum de Roux, commencées à ce moment, restent sans influence; l'enfant guérit progressivement, mais rapidement, une dizaine de jours plus tard.

Tels sont les faits cliniques.

D'autre part, dans certains cas de diphtérie expérimentale on a noté l'existence de contractures diverses, surtout lorsque l'injection est faite intra-cérébrale, ce qui n'a guère de valeur, mais aussi par des injections sous-cutanées (Donaggio).

La thèse de Daure en 1911, la publication de différentes observations, de Bitot, Petges, Mauriac n'ont pas apporté d'élément nouveau à la question des diphtéries spasmodiques, si ce n'est l'action indéniable du sérum de Roux alors que les autres médications restent inefficaces.

En tout cas, contrairement aux autres accidents nerveux de la diphtérie, les contractures tétaniques ne sont nullement l'apanage des formes graves : au contraire, souvent la diphtérie est latente ; seul un ensemencement de la gorge révèle la présence du bacille de Klebs-Löffler, et l'action du sérum de Roux confirme cette étiologie.

Faut-il vraiment appeler ces contractures tétanie post-diphtérique ? Nous ne pouvons répondre affirmativement ; il serait nécessaire d'en étudier quelques cas à la lumière de nos connaissances actuelles ; l'apparition de contractures huit jours après la naissance, ou au contraire, à l'âge adulte sans troubles dyspeptiques, n'est pas habituelle dans la tétanie, et la recherche de la calcémie serait indispensable à la vérification étiologique de telles observations.

Nous pensons qu'il serait préférable d'adopter une dénomination purement symptomatique en attendant que ces problèmes soient éclaircis. Celle de pseudo-tétanos, comme celle de diphtérie spasmodique avec ou sans extériorisation membraneuse nous paraît parfaitement logique.

En tout état de cause on ne saurait trop recommander la prudence dans l'interprétation de ces faits

exceptionnels ; il semble, en particulier, que certains cas de la thèse de Daure, ayant trait à des myoclonies, accompagnées d'algies, doivent être rattachés à une encéphalite épidémique chez des porteurs de germes. Rappelons qu'en 1911, l'encéphalite n'existait qu'à l'état endémique et n'était pas connue, comme elle l'est depuis 1918.

CHAPITRE IV

LES CHORÉES, LES ATAXIES CÉRÉBELLEUSES, AVEC OU SANS ATTEINTE PYRAMIDALE, LES ENCÉPHALITES

1° LES CHOREES

Les observations de chorées diphtériques sont tout à fait exceptionnelles, puisque nous n'en avons trouvé que deux dans la littérature ; en voici le résumé :

GLOBUS (1923) 35

Une jeune femme atteinte de diphtérie vaginale, a peu de temps après des secousses myocloniques associées à des mouvements choréiques qui font penser à l'encéphalite ; mais on trouve par culture des bacilles diphtériques dans le liquide céphalo-rachidien, et dans l'endométrium. L'examen neurologique ne montre ni paralysie, ni troubles de la sensibilité ; ni modification du tonus ; les réflexes pupillaires sont normaux, ainsi que la musculature extrinsèque de l'œil ; les réflexes tendineux et cutanés ne sont pas modifiés ; peu après des troubles psychiques apparaissent, l'état s'aggrave et la malade meurt sept jours après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie on trouve de nombreux foyers hémorragiques sous la dure-mère, formant en quelque sorte des pétéchies, mais les seules altérations cellulaires siègent dans le striatum

et consistent en augmentation de la graisse, réactions de dégénérescence, et légère margination microglieuse, dans les noyaux magno et parvo cellulaires.

Cette observation est la seule à notre connaissance, sauf une de Sterling où le bacille diphtérique a pu être cultivé dans le liquide céphalo-rachidien. Les cas de méningites post-diphtériques mortelles citées par Reiche, en 1915, ont montré des méningocoques, des streptocoques, des staphylocoques, des pneumocoques et des colibacilles, mais jamais de bacilles de la diphtérie.

Il nous semble que l'auteur n'a pas attaché une importance suffisante aux foyers hémorragiques sous dure-mériens, qui rappellent ceux trouvés par Spolverini chez une malade morte d'hémiplégie diphtérique. A un degré moindre ce sont des lésions analogues que nous avons constamment trouvées au cours d'intoxications diphtériques prolongées.

MACDONALD CRITCHLEY (1924) 24

Une jeune fille de quatorze ans, entre à l'hôpital pour une angine diphtérique, de gravité moyenne, qui guérit normalement sous l'influence du sérum. Elle sort de l'hôpital au bout de trente-sept jours; quatre semaines plus tard apparaissent une paralysie du voile, puis une paralysie de l'accommodation oculaire à la distance, puis une certaine maladresse du bras gauche dont la force diminue; bientôt la jambe gauche traîne à son tour.

En même temps surviennent des mouvements désordonnés du tronc et du bras gauche et des grimaces de la face.

Elle entre à nouveau à l'hôpital, et le tableau clinique est absolument celui d'une chorée de Sydenham, avec une légère diminution de la force musculaire à gauche, ce qui n'est pas exceptionnel dans cette affection. Mais d'autre part, la chorée coïncide avec une polynévrite généralisée qui ne se manifeste que par une abolition de tous les réflexes tendineux, et de l'hypotonie musculaire.

L'évolution de tous les symptômes est favorable, et un mois plus tard, donc très rapidement, elle sort de l'hôpital entièrement guérie.

L'enfant est revue dix mois après, et à ce moment ne présente aucun signe objectif de maladie du système nerveux et en particulier son tonus musculaire est absolument normal.

En l'absence de toute maladie infectieuse autre que la diphtérie, en l'absence de tout symptôme cardiaque, il est logique de conclure à une encéphalite diphtérique à forme choréique, ainsi que le fait l'auteur, qui élimine la chorée rhumatismale, et discute longuement le diagnostic d'encéphalite épidémique pour l'écarter.

Nous pensons, en effet, que le début par une paralysie du voile, puis une paralysie de l'accommodation, l'association de la chorée avec une abolition des réflexes tendineux, l'absence de l'hypertonie, et même au contraire la constatation d'une hypotonie marquée à la période d'état, sont des arguments suffisants pour admettre l'étiologie diphtérique de cette chorée.

D'ailleurs Lewy, en 1922, a pu provoquer expérimentalement chez le rat des troubles moteurs, se rapprochant de ceux de la chorée humaine, avec des lésions des petites cellules néo-striées.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas un peu analogue, mais que l'intensité des troubles psychiques associés nous a fait classer dans le chapitre suivant :

2° LES ATAXIES CEREBELLEUSES

Les observations d'ataxie cérébelleuse sont presque aussi rares que celles de chorées : nous n'en avons relevé que trois, dont l'une toute récente.

La plus ancienne est relatée par Brückner, en 1909. Il s'agit d'une ataxie, de type cérébelleux à évolution aiguë mais transitoire, survenue après une diphtérie. Nous n'avons pas pu en retrouver tous les détails.

SEROG (1916) 66

L'auteur signale un cas d'ataxie apparue au décours d'une diphtérie, sans aucune modification de la sensibilité superficielle ni profonde, sans diminution de la force musculaire, et sans trouble des réactions électriques. L'incoordination est manifeste dans les mouvements les plus simples, comme de soulever la jambe et aussi dans ceux plus complexes de la marche ou de l'arrêt; c'est aussi une ataxie statique, qui nécessite l'écartement de la base de sustentation pour la station debout; elle s'accompagne de sensation vertigineuse intense, et d'une grosse hypotonie musculaire.

L'auteur conclut à une encéphalo-myélite diffuse d'origine diphtérique.

Cette observation est particulièrement intéressante à cause de la pureté du syndrome cérébelleux, qui est resté tout à fait isolé.

L'observation qui suit est analogue, car les troubles parétiques se sont montrés extrêmement fugaces, et l'ataxie a évolué seule après la guérison de la diphtérie.

JEAN HUTINEL, JACQUES DECOURT, ALBEAUX-FERNET
(1932) 40

Un garçon de dix-neuf ans entre à l'hôpital le 4 avril pour une angine diphtérique sévère avec adénopathie datant de quatre jours. Les fausses membranes sont étendues, il est pâle, prostré, la température est à 38, le pouls très rapide; il y a trois grammes d'albumine dans les urines.

Sous l'influence du sérum, en quatre jours la gorge est nettoyée et la température normale, il persiste 0 gr. 50 d'albumine dans les urines.

Sept jours après son entrée, apparaît l'éruption sérique qui, fait assez curieux, est accompagnée d'une parésie du bras gauche, et d'une recrudescence de l'albuminurie qui passe à sept grammes.

Le 13 avril l'azotémie est à 1 gr. 26 alors que l'albumine a disparu des urines, mais cette urémie est très passagère puisque quelques jours plus tard le dosage de l'urée sanguine donne 0 gr. 21.

C'est le 13 avril qu'apparaissent les premiers symptômes traduisant l'imprégnation des centres nerveux : paralysie du voile avec troubles de la phonation et de la déglutition, puis bientôt, paralysie oculaire de l'accommodation sans atteinte des membres.

Ces différents accidents régressent assez rapidement, mais

le trente-sixième jour de la maladie apparaît un syndrome cérébelleux typique, dont le premier symptôme est un nystagmus intense; l'asynergie, l'hypermétrie, l'adiadococinésie sont caractéristiques, accompagnées d'un tremblement intentionnel léger. La force musculaire est normale, et il n'y a aucun trouble de la sensibilité. Ce syndrome évolue en même temps qu'une réaction méningée discrète caractérisée par une albuminose légère, et une lymphocytose minime (4 par mm³). L'état est resté stationnaire jusqu'au début de juin, puis l'amélioration a été rapide; le 18 juin il ne persiste qu'un nystagmus bilatéral, mais très atténué.

Les auteurs discutent le diagnostic étiologique; ils éliminent la sclérose en plaques, et l'origine sérique des troubles.

Malgré la rareté des ataxies cérébelleuses, il nous semble que le cas de M. Hutinel ne prête pas à discussion : la diphtérie n'est pas douteuse ; la paralysie du voile et celle de l'accommodation, bien que transitoires, témoignent de façon certaine de l'imprégnation des centres encéphaliques par la toxine, que confirme plus tard la discrète mais indéniable réaction méningée.

3° UN CAS D'ENCEPHALITE DIPHTERIQUE

Nous allons résumer maintenant, une observation qui nous semble unique, et qu'il est difficile de classer parmi les complications nerveuses de la diphtérie.

QUERIDO et ARIC (1928) 52

Chez une malade de vingt ans, quatre jours après une diphtérie on voit apparaître de la céphalée, des vomissements, puis des mouvements cloniques de la main droite; les réflexes tendineux sont exagérés, plus vifs à droite qu'à gauche. Il existe un signe de Babinski et du clonus de la rotule à droite, les cutanés abdominaux sont abolis, la vision de l'œil gauche baisse, par suite d'une névrite optique que révèle l'examen du fond de l'œil. Le liquide céphalo-rachidien est normal mais une rapide amélioration des symptômes suit la

ponction lombaire. Quinze jours plus tard le signe de Babinski a disparu, mais l'exagération des réflexes tendineux persiste assez longtemps.

L'auteur conclut à une zone d'encéphalite de la partie antérieure de la capsule interne.

Nous faisons toutes réserves, d'ailleurs, sur cette observation dont nous n'avons lu qu'un résumé dans le *Centralblatt* ; en particulier les détails manquent sur les lésions papillaires, et leur évolution. Il n'est pas impossible que l'ensemble des troubles puisse être rattaché à une méningite séreuse, à cause de l'extrême fugacité des accidents, et de l'action de la ponction lombaire, mais peut-être aussi s'agit-il d'une poussée d'arachnoïdite infectieuse, d'origine diphtérique possible.

CHAPITRE V

LES TROUBLES MENTAUX DE LA DIPHTÉRIE

Nous abordons ici l'étude de faits très peu connus, ou du moins qui n'ont attiré l'attention que très récemment. Sans doute les anciens auteurs ont signalé depuis longtemps, l'obnubilation et le délire dans les formes graves de la diphtérie, à la période fébrile, mais ce sont là des phénomènes communs à toutes les hyperpyrexies.

La première observation de psychose post-diphtérique date de 1930. En 1932, M. Toulouse en rapporte six cas. Mais avant d'étudier ces psychoses, nous résumerons une curieuse observation, où les troubles psychiques sont associés à une ataxie cérébelleuse, à des crises d'épilepsie, à des mouvements choréiques, et à une paraplégie, l'ensemble réalisant un tableau clinique assez caractéristique d'encéphalo-myélite infectieuse, chez une enfant ayant déjà eu des crises convulsives.

1° INFLUENCE DE LA DIPHTÉRIE SUR LES ENCEPHALOPATHIES CHRONIQUES DE L'ENFANCE

C. WORSTER DROUGHT et T. R. HILL (1931) 78

Une fillette de quatre ans, ayant déjà eu des crises convulsives depuis l'âge de dix-huit mois entre à l'hôpital le deux décembre 1919, avec une angine diphtérique. Huit jours plus

tard elle a plusieurs crises d'épilepsie généralisées dans la journée, puis tombe dans un état semi-comateux entrecoupé de crises dont elle sort progressivement, mais tout en restant obnubilée et désorientée; cet état persistera six mois.

Quatorze jours après le début de la maladie, les crises cessent et à ce moment le réflexe cutané plantaire se fait en extension des deux côtés ; les réflexes tendineux sont exagérés; il n'y a pas de paralysie oculaire, mais une diminution globale de la force musculaire des membres et un amaigrissement considérable ; le liquide céphalo-rachidien est normal.

Deux mois plus tard apparaissent des mouvements involontaires et désordonnés des membres, et des grimaces de la face; les membres inférieurs se mettent en hyperflexion, les réflexes tendineux disparaissent.

Au bout de sept mois, les troubles psychiques diminuent, l'enfant commence à s'intéresser aux choses et rit, mais ne parle pas; la force musculaire est normale aux membres supérieurs, mais elle ne peut s'asseoir.

Elle sort après huit mois de séjour à l'hôpital ayant des mouvements choréiques généralisées, encore obnubilée ; les réflexes tendineux ont réapparu, mais sont faibles et les réflexes de défense persistent.

Revue dix ans plus tard, elle a encore des troubles mentaux, elle est inactive, reste assise toute la journée sans rien faire, parle peu, elle est obéissante et douce; la mémoire est normale. Il persiste quelques grimaces de la face, la vision est normale, les réflexes cutanés sont normaux, les rotuliens exagérés, les achilléens normaux, la sensibilité est normale à tous les modes.

Mais il existe un syndrome cérébelleux typique, caractérisé par de la dysarthrie, du tremblement intentionnel, de la dysmétrie et de l'adiadococinésie sans diminution de la force musculaire, un nystagmus bilatéral lent, et des mouvements incessants et brusques des globes oculaires, malgré un strabisme convergent. La démarche est ataxique. Le liquide céphalo-rachidien est normal.

Les auteurs discutent l'étiologie de ce cas et concluent à une encéphalite diphtérique ; Rolleston est du même avis, mais fait une réserve, aucune vérification anatomique n'ayant pu être faite dans les rares cas analogues.

Cette observation met en évidence, l'importance des lésions antérieures du système nerveux, qui semblent favoriser l'évolution des encéphalites diphtériques ; l'un de nos cas de crises convulsives suivies d'hémiplégies était aussi survenu chez un enfant ayant eu des convulsions.

C'est pourquoi nous rapprocherons de l'observation de Worster-Drought, un cas que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre maître le Docteur Heuyer.

Observation personnelle inédite recueillie dans le service de notre maître M. HEUYER.

L'enfant V..., âgé de sept ans et demi est amené à la consultation le 18 mars 1930 pour des absences qui sont des équivalents comitiaux; les crises ont commencé au moment de la dentition, certaines sont accompagnées de perte de conscience; l'enfant n'a jamais eu de mouvements cloniques. La démarche est un peu hésitante, on lui trouve un signe de Babinski à gauche, mais pas de contracture ni de clonus; les absences sont fréquentes; deux à trois par jour, mais sont moins nombreuses depuis qu'un traitement au sulfarsénol et au luminal a été institué.

Le père et la mère ont un Wassermann négatif et on ne relève dans les antécédents héréditaires que peu de choses : deux frères de la mère sont morts en bas âge de convulsions.

Il existe une grosse arriération mentale, l'enfant est instable, incapable de fixer son attention, touche à tout, il ne peut que donner son nom de famille et montrer les parties du visage (Age mental : trois ans).

L'année suivante il semble avoir progressé; il a moins de crises, il parle un peu mieux et marche à peu près correctement, il est moins turbulent.

On le fait entrer aux Enfants-Malades pour lui faire une ponction lombaire; le liquide est normal, une radiographie du crâne est normale, la cuti-réaction à la tuberculine est négative, le fond d'œil est normal, un Wassermann du sang est négatif.

A l'hôpital il contracte une diphtérie au cours de laquelle il a une crise convulsive généralisée, et peut-être une polynévrite généralisée, car ensuite il ne peut pas marcher et les réflexes auraient été diminués.

Il est revu par M. Heuyer le 12 août 1931 (trois mois après sa diphtérie) les réflexes tendineux sont normaux, mais il existe de gros troubles de la coordination, la voix est lente, il n'y a pas de paralysie du voile apparente; l'arriération qui semblait être en voie d'amélioration avant la diphtérie s'est beaucoup aggravée; l'enfant ne donne même plus son nom, il parle à peine comme un enfant de dix-huit mois.

Deux mois plus tard, les troubles se sont encore aggravés, et l'enfant se présente comme un pseudo-bulbaire avec des troubles de la déglutition (sans paralysie du voile) le signe de Babinski est maintenant bilatéral, il y a de la trépidação spinale, tous les réflexes sont exagérés.

Depuis, l'état de l'enfant est resté presque stationnaire; ce-

pendant, malgré la persistance des signes pyramidaux, en janvier 1932, la marche est meilleure et les troubles de la déglutition se sont améliorés, ce qui est en faveur de leur origine diphtérique.

Nous l'avons revu pour la dernière fois en avril 1932 et il semble que l'amélioration se poursuive lentement.

Il est évidemment difficile, dans cette observation, de différencier ce qui revient à la sclérose cérébrale infantile d'un enfant épileptique et arriéré, d'une part à la diphtérie d'autre part, et ces faits ne sont nullement probants.

Cependant, l'aggravation de l'arriération, et l'apparition de symptômes pyramidaux importants datent manifestement de la diphtérie.

Il nous semble logique de faire le diagnostic de méningo-encéphalite chronique de l'enfance, aggravée, par une diphtérie à forme nerveuse, peut-être par une encéphalite diphtérique surajoutée ; ce qui expliquerait l'amélioration actuellement constatée.

2° PSYCHOSES POST-DIPHTERIQUES

Il en est tout autrement, lorsqu'on voit se développer dès la convalescence d'une diphtérie, une psychose évolutive, chez des sujets normaux jusqu'alors.

Tel est le cas relaté par MM. Demay et Sizaret en 1930; il concerne une jeune fille de 13 ans qui contracte une diphtérie grave, avec croup, et paralysie des membres inférieurs; à partir de ce moment son développement physique s'arrête, puis apparaissent des perversions, des troubles du caractère et du comportement qui motivent l'internement.

MM. TOULOUSE, A. COURTOIS et P. SIVADON
(21 juillet 1932) 69

Les auteurs rapportent six observations de psychoses dont l'étiologie diphtérique est presque certaine.

Observation I. — Il s'agit d'un garçon de vingt-deux ans dont le développement intellectuel a toujours été normal; il a passé son certificat d'études à douze ans, puis a travaillé dans une école professionnelle trois ans; il a eu cependant des convulsions dans sa première année.

A 22 ans, il contracte au Havre une diphtérie grave, suivie au quinzième jour d'une paralysie faciale gauche complète, de type périphérique.

Il reprend son métier, mais son caractère est changé; il est instable, change continuellement de places. Peu à peu apparaissent des troubles plus graves : préoccupé de questions philosophiques et sociales, il devient végétarien et restreint son alimentation au point d'arriver à un degré marqué de déchéance physique.

A 25 ans, un accès de mélancolie, avec idées actives de suicide, nécessite un internement de trois mois. C'est à ce moment qu'apparaissent les premières hallucinations auditives, puis des idées de persécution.

A sa sortie de l'asile, il ne peut reprendre un travail suivi : ses tendances auto-didactiques réapparaissent et il devient successivement réformiste, individualiste, puis anarchiste.

Impulsif, coléreux, brutal, il se rend indésirable et est amené à l'hôpital Henri-Rousselle, où il se présente avec un syndrome d'affaiblissement intellectuel (âge mental : 14 ans) type démence précoce.

Des reliquats de la paralysie persistent, les réflexes tendineux sont faibles, le liquide céphalo-rachidien est normal sauf une légère augmentation de l'albumine, qui est de 0,50 ; les urines sont normales, l'urée du sang à 0,26.

Nous ferons quelques réserves au sujet de cette observation : sans doute l'instabilité date de la diphtérie, mais il n'est pas impossible de supposer que la démence précoce ait débuté à ce moment, ou tout au moins ait été révélée par une maladie intercurrente. Les troubles graves ne sont apparus que deux ans après la diphtérie.

Les mêmes objections sont valables pour l'observation suivante :

Observation III. — Elle concerne une femme qui à trente-cinq ans contracte une diphtérie grave avec paralysie du voile, de l'accommodation et une quadriplégie qui persiste plusieurs mois. A partir de ce moment elle est déprimée, asthénisée et quelque peu irritable.

Mais c'est quatorze ans plus tard que d'autres troubles apparaissent qui motivent l'hospitalisation à Henri-Rousselle : tristesse extrême, idées d'auto-accusation, anxiété, idées de persécution; après une courte phase aiguë ces troubles s'apaisent partiellement, mais il persiste un état dépressif chronique, avec idées de persécution, inactivité, incurie, craintes hypocondriaques, claustration par idées de persécution, idées de suicide.

Les réflexes tendineux sont vifs, les pupilles normales, le Wassermann négatif. Urée sanguine : 0,38.

Dans l'observation suivante l'étiologie diphtérique est plus manifeste.

Observation IV. — Il s'agit d'une psychose dépressive, mais survenue immédiatement après une diphtérie grave avec paralysie du voile du palais, de l'accommodation, et des membres inférieurs contractée en 1918. Après de longues semaines passées à l'hôpital, le malade finit par être réformé pour asthénie.

A partir de ce moment, il est incapable de travailler régulièrement; il se désintéresse de ses affaires; la baisse de sa mémoire et de son attention lui font commettre de nombreuses erreurs, et perdre la petite fortune amassée par quinze ans de travail acharné; il raconte d'ailleurs avec indifférence cette déchéance comme s'il s'agissait d'un étranger.

Les réflexes tendineux sont exagérés, il n'y a pas de signes oculaires.

Mais nous retiendrons surtout les trois observations suivantes, à cause de la netteté des troubles psychiques survenus pendant la période aiguë de la maladie.

Observation VI. — Un jeune homme de 21 ans contracte une diphtérie grave, avec paralysie des membres inférieurs; en même temps que la paralysie surviennent du délire, de la confusion, de l'agitation : il se sauve au grenier se croyant poursuivi, et il est en proie à un délire onirique qui lui fait voir des pièces d'or sur son lit et par terre. La convalescence est longue et depuis ce moment il travaille irrégulièrement, s'interrompt sans cause apparente; ses préoccupations hypocondriaques lui font multiplier les consultations médicales chez de nombreux spécialistes.

Observation V. — Cette observation concerne la sœur du malade précédent, contaminée par lui; elle fait une diphtérie grave avec croup, à l'âge de dix-sept ans; au cours de cette infection apparaissent des phénomènes confusionnels et oniriques sans paralysie.

La convalescence est assez rapide, mais à partir de ce moment son caractère change : elle devient irritable, impulsive, coléreuse, inaffektive pour son entourage ; elle commet des bizarreries et se trouve persécutée.

L'état s'aggrave progressivement au point de nécessiter l'internement en 1926 pour : désordre grave des actes, scandale dans la rue, grossièretés (a arraché le journal d'un voisin dans l'autobus, l'a jeté par la fenêtre, a chanté l'Internationale, crie vive la Samar sans cause apparente).

Ce délire paranoïde persiste sans modification depuis 1926. Réflexes tendineux vifs, pas de troubles oculaires, Wassermann négatif, azotémie à 0,38.

Observation II. — L'enfant Antoinette C..., sans antécédents personnels, mais ayant deux cousines paternelles internées, fait à six ans une diphtérie grave, avec croup, paralysie de l'accommodation et un délire qui a duré quelques jours.

Dans la convalescence apparaît un état phobique qui persiste encore, plus de vingt ans après; les obsessions n'ont varié que dans leur sujet. C'est d'abord la crainte de tous les objets métalliques, puis de toutes les maladies, elle se lave des heures entières, et n'a pas mangé de pain depuis des années de peur qu'il ne soit souillé; elle traverse des périodes d'angoisse et de désespoir.

Si la psychose ne semble pas avoir retenti sur ses facultés intellectuelles (elle a passé son certificat d'études, puis est devenue comptable), à la longue cependant ses phobies l'obligent d'interrompre son travail.

Les réflexes tendineux sont vifs, il existe un tremblement digital, le Wassermann est négatif.

Voici, pour terminer, une observation concernant également un enfant :

Observation personnelle inédite recueillie dans le service de notre maître le Docteur HEUYER.

L'enfant Pierre Tr... s'est développé de manière normale jusqu'à l'âge de sept ans : il est né à terme, dentition, marche et parole ont été normales; il n'a jamais eu de convulsions et a cessé d'uriner au lit à dix-huit mois. La mère précise qu'il était plutôt avancé pour son âge, posait mille questions, s'intéressait à tout ce qu'il voyait, et à l'âge de sept ans savait lire à peu près correctement.

En août 1927, il contracte une diphtérie grave, avec une fièvre élevée pendant trois jours; il reste très affaibli ensuite; dès la convalescence sa mère remarque quelques changements : il est instable, nerveux, s'agite sans arrêt, pince sa mère, la tire par le bras, dit n'importe quoi, ne s'intéresse plus à ses jeux.

Trois mois plus tard il est opéré d'appendicite, et à cette occasion on lui fait une vaccination anti-variolique qui n'amène pas de réaction générale notable; d'ailleurs la mère est formelle, les troubles ont commencé avant cette vaccination.

Depuis ce moment, le développement intellectuel de l'enfant a subi un arrêt complet. Nous l'examinons en juin 1932 : Pendant l'examen l'enfant s'agite continuellement, parle sans cesse pour dire n'importe quoi, touche à tout. Il ne peut fixer son attention et il est incapable de se souvenir d'événements récents, alors qu'il se rappelle de faits datant d'avant sa maladie, l'âge et les connaissances scolaires sont d'un enfant de sept ans. Il n'est pas coléreux, et il est resté affectueux et obéissant.

A l'examen, la force musculaire est légèrement diminuée aux bras, il existe des syncinésies multiples, la langue est un peu amaigrie et tremble ; des signes de prépuberté sont apparus.

Ces deux observations, concernant des enfants, comportent des troubles démentiels très différents de ceux observés chez l'adulte. Ce sont deux formes de démence infantile, et notre observation rappelle une démence précoce, comme la première de M. Toulouse, mais l'âge où sont apparus les troubles permet d'éliminer ce diagnostic, surtout qu'il s'agit d'un garçon, et d'en rattacher l'évolution à la diphtérie initiale.

Dans toutes les observations de l'adulte, la diphtérie est certaine, confirmée par les paralysies caractéristiques de cette maladie. Ces paralysies témoignent de l'imprégnation des centres nerveux par la toxine, et peut-être la toxine a-t-elle adultéré le système nerveux et préparé le terrain à une démence précoce, dans le cas de la première observation.

Nous remarquons que chez l'adulte, dans les trois cas typiques de psychose post-diphtériques, l'élément essentiel a été une dépression psychique et morale, accompagnée d'ailleurs d'une asthénie physique importante.

Il est très fréquent d'observer cette asthénie physique et intellectuelle pendant la convalescence des diphtéries, même peu sévères : elle semble témoigner de l'imprégnation générale de l'organisme par la toxine et en même temps de la persistance de l'action de cette toxine.

Et à ce propos il nous souvient d'avoir observé un fait assez curieux. Une jeune infirmière active, intelligente, et aimant son travail, se plaignait depuis quelques semaines d'être triste, de n'avoir plus aucun goût à travailler : elle passait des heures à se reposer, sans arriver à diminuer sa fatigue intellectuelle et physique ; sa température était normale et sa tension artérielle un peu basse, à 10 1/2-8. L'extrait surrénal fait remonter sa tension sans modifier les troubles : cœur et poumons étaient normaux.

Un jour on lui fait un prélèvement dans la gorge, et on trouve du bacille diphtérique long : deux ensemcements à deux jours d'intervalle donnent le même résultat.

Dès qu'un traitement par la gonacrine a fait disparaître les bacilles de la gorge, tous les symptômes d'asthénie cessent en quelques jours et elle reprend une activité normale.

Il est bien évident, qu'il ne saurait être question ici de troubles psychiques véritables, mais il nous a semblé que certaines psychoses post-diphtériques débutaient par des symptômes analogues de dépression et d'asthénie, et que le rapprochement pouvait être intéressant.

CONCLUSIONS

Nous avons passé en revue les différentes complications qui peuvent survenir au cours de la diphtérie. De cette étude longue et complexe, faite presque entièrement de cas exceptionnels, nous pouvons conclure que l'intoxication diphtérique est capable de provoquer presque n'importe quel syndrome neurologique.

La multiciplité même des aspects cliniques doit nous faire penser que si la toxine a une affinité particulière pour certaines régions cérébrales, presque aucune n'est à l'abri de son atteinte. Nous disons presque, car nous n'avons jamais trouvé d'atteinte de la sensibilité, et en particulier jamais de phénomènes douloureux n'ont été observés.

C'est là une différence profonde, entre les accidents encéphaliques de la diphtérie et l'encéphalite épidémique ; même les contractures de la diphtérie spasmodique ne sont guère douloureuses et nous avons pu rattacher à l'encéphalite certains cas attribués à une diphtérie sans extériorisation membraneuse, par Daure.

Il nous semble enfin que les cas de psychoses post-diphtériques sont peut-être plus fréquents qu'on ne le pense ; mais l'évolution en est parfois lente et lorsque les troubles démentiels sont confirmés on ne peut pas toujours en retrouver l'étiologie. M. Toulouse et ses collaborateurs, dont l'attention a été attirée par ces faits, en ont recueilli plusieurs cas, en un laps de temps assez court.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE
DE L'ACTION
DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE
SUR LES CENTRES NERVEUX
ENCÉPHALIQUES

AVANT-PROPOS

1

La découverte de la toxine diphtérique par Roux et Yersin, en 1888, a suscité de nombreux travaux, et les effets de la toxine ont été expérimentés sur la plupart des animaux de laboratoire sensibles à la diphtérie. Par inoculation, la toxine détermine chez ces animaux une maladie identique à celle que produisent les cultures vivantes ; seule, l'administration par voie digestive reste inefficace.

Roux et Yersin obtiennent des paralysies atteignant d'ordinaire le train postérieur, progressives et finalement mortelles chez le lapin, souvent limitées et curables chez le chien.

En 1895, J. Courmont et Doyon étudient la marche de la température et de la vaso-dilatation dans l'intoxication diphtérique expérimentale ; ils insistent sur la constance de l'hypothermie, après une phase d'incubation silencieuse d'abord, d'hyperthermie ensuite. Ils confirment le puissant effet vaso-dilatateur du poison diphtérique, déjà noté par Roux et Yersin, et précisent l'apparition tardive de cette vaso-dilatation.

En 1898, Enriquez et Hallion étudient le pouls et la respiration au cours de l'intoxication diphtérique : ils enregistrent l'accélération du pouls et de la respiration parallèlement à la chute de la tension artérielle,

qui est pour ces auteurs le phénomène capital, lié à la paralysie des centres vaso-constricteurs.

En 1897 et 1899, Bomstein et Dönitz précisent le mode d'action de la toxine sur l'organisme. Ils constatent que la toxine injectée dans le torrent circulatoire disparaît du sang en huit à dix heures, sans être éliminée par le rein ou l'intestin ; elle est fixée par le cerveau et la surrénale, comme le prouve l'injection de ces organes, débarrassés de leur sang, à d'autres cobayes.

Plus tard les travaux de MM. Guillain, Guy Laroché et Grigaut, de 1909 à 1911, confirment l'affinité de la toxine pour le tissu nerveux, et en particulier pour la matière cérébrale, par l'intermédiaire de ses lipoides phosphorés. Ils démontrent même la fixation élective de la toxine par les noyaux protubérantiels, chez des sujets morts de paralysie diphtérique, et constatent un fait remarquable : les lipoides phosphorés de la substance cérébrale jouissent d'un pouvoir activant sur la toxine diphtérique ; ils raccourcissent la période d'incubation de l'intoxication et la durée de la maladie.

Remarquons que dès 1891, Babinski prévoyait la partie la plus importante de ces conclusions : n'ayant trouvé aucune lésion des nerfs correspondant aux muscles paralysés d'animaux ayant reçu de la toxine diphtérique, il concluait : « 1° Que le poison diphtérique trouble profondément le fonctionnement du nerf avant d'altérer sa disposition morphologique ; 2° que les lésions de la névrite périaxile diphtérique (constatées chez l'homme) ne peuvent être considérées comme la cause essentielle de la perturbation fonctionnelle, ce qui, du reste, n'empêche pas de supposer que ces lésions, une fois produites, n'exercent à leur tour une influence perturbatrice » (*loc. cit.* Babinski : Titres et travaux scientifiques).

Aucune des expériences que nous venons de résumer brièvement n'a permis d'isoler véritablement le rôle du système nerveux et particulièrement celui de l'encéphale, au cours de l'intoxication diphtérique.

Nous pouvons résumer les notions précédemment acquises, de la manière suivante :

1° La toxine se fixe *électivement* sur certains tissus, *cerveau* et *surrénales* ;

2° Elle agit après une phase de latence par *vaso-paralysie* ;

3° Il est probable, mais non certain, qu'elle trouble la fonction du système nerveux central, avant d'altérer sa morphologie.

Pour étudier l'action de la toxine sur les centres nerveux seuls, sans que les troubles provoqués par la toxine sur les surrénales, le cœur, la pression artérielle, puissent intervenir sur le fonctionnement du cerveau, nous avons utilisé la technique de la perfusion de la tête d'un chien, isolée du corps, méthode préconisée par J.-F. et C. Heymans et utilisée pour la première fois en France par M. Léon Binet.

Nous remercions ici M. le Professeur Binet, qui nous a donné l'idée d'utiliser cette méthode et a bien voulu réaliser, pour nous, une série de sept expériences de perfusion, aidé de notre regretté camarade et ami A. Arnaudet.

Voici la technique de cette méthode :

Chez deux chiens A et B, convenablement choisis (A plus grand que B), tous deux anesthésiés au chloralose, les deux artères carotides et les deux veines jugulaires sont anastomosées au moyen des canules de Payr.

D'autre part, on effectue un écrasement progressif et total du cou, à l'aide de la chaîne d'un écraseur de

Chassaignac. Le tronc de B meurt par asphyxie. La tête isolée et perfusée continue à vivre pendant des heures et effectue des mouvements respiratoires qu'on peut enregistrer par l'inscription des mouvements laryngés.

Nous avons utilisé au cours de notre travail de la toxine fraîche, datant de moins de 48 heures, conservée à la glacière, toxique au 1/1.200^e environ (1/1.200^e de cm³ tue un cobaye de 250 grammes en trois jours environ), et provenant de l'Institut Pasteur, service du Professeur Loiseau. Ce n'est que récemment, grâce aux perfectionnements apportés à la préparation de la toxine par M. Nicolle, puis par M. Martin, puis par M. Loiseau, que nous pouvons disposer d'une toxine aussi puissante. Nous prions M. Loiseau d'accepter l'expression de notre reconnaissance pour son obligeance, et les excellents conseils qu'il a bien voulu nous donner.

Notre expérimentation, très brutale, semble au premier abord ne pas pouvoir être comparée à la diphthérie humaine. Nous verrons cependant que quelques cas de diphthéries suraiguës toxiques, qui tuent en quarante-huit heures, peuvent être rapprochés cliniquement et anatomiquement de l'intoxication suraiguë que nous provoquons chez le chien.

CHAPITRE PREMIER

COMPTE RENDU DES EXPÉRIENCES FAITES SUR LES CHIENS

1) EXPERIENCE N° 1 (13 avril 1932)

Le chien A perfuseur pèse vingt-quatre kilogs.

Le chien B perfusé pèse vingt-deux kilogs.

La perfusion s'établit normalement, le rythme respiratoire de la tête isolée est de six-sept à dix-huit respirations à la minute.

1° Une injection de 10 cc. de toxine fraîche diluée dans la même quantité de sérum physiologique est poussée lentement dans une collatérale de la carotide. L'injection dure 50 secondes. Il ne se produit aucune modification du rythme ni de l'amplitude respiratoire.

2° Au bout de six minutes de respiration normale, une nouvelle injection de dix cm³ de toxine pure est poussée dans la même artériole. L'injection dure vingt secondes. Deux secondes après la fin de l'injection, l'amplitude respiratoire augmente du simple au double en dix secondes environ.

En même temps, le rythme respiratoire se ralentit — douze respirations à la minute — de temps à autre à la fin de l'inspiration nous notons une secousse inspiratoire qui marque un crochet sur le graphique. Au bout de deux minutes, l'amplitude et le rythme de la respiration sont redevenus normaux (seize respirations à la minute).

3° Nous attendons six minutes et nous injectons à nouveau treize cc. de toxine pure — l'injection dure trente secondes. Dès la fin de l'injection, la respiration se ralentit. Pendant trois minutes le rythme se maintient à huit respirations à la minute, d'amplitude augmentée. La respiration est irrégulière : l'inspiration et l'expiration durent environ trois secondes en tout, et l'expiration est suivie d'une apnée de trois à quatre secondes. Au bout de quatre minutes la respiration redevient à peu près normale — nous notons quinze respirations au cours de la cinquième minute — treize au cours de la dixième. L'enregistrement est interrompu pendant trente-

cinq minutes. A ce moment la respiration s'accélère nettement : nous notons vingt-cinq respirations à la minute.

Au bout d'une heure nous interrompons l'expérience et nous prélevons le cerveau du chien perfusé pour l'examiner histologiquement. Une pince est placée sur les artères, les veines sont sectionnées de façon à vider le cerveau de son sang et à éviter de produire des lésions nerveuses par stase sanguine.

Examen histologique des cerveaux — fixés dans l'alcool à 90°, puis dans l'alcool absolu — inclusion dans la celloïdine.

1° CHIEN A, hémisphère gauche :

a) Coupe vertico-frontale à peu près médiane, intéressant le noyau amygdalien; le tubercule quadrijumeau postérieur; le corps genouillé ext.; le pied du mésencéphale; le locus niger; le noyau rouge; le noyau du III; le cortex du rhinencéphale.

b) Coupe du pédoncule près de la protubérance intéressant le locus niger, le noyau magno-cellulaire.

c) Coupe du bulbe, partie intéressant les noyaux du XII, X, VII, V et le pôle supérieur de l'olive.

Sur ces coupes, nous avons fait trois colorations Loyez-Niessl et hématéine-éosine. Nous n'avons trouvé aucune lésion cellulaire. Les seules anomalies sont un très abondant dépôt de fibrine sous-pial et sur les coupes du bulbe quelques dilata-tions vasculaires, sans suffusion hémorragique et sans œdème périvasculaire.

2° CHIEN B.

1° Coupe sagittale de l'hémisphère gauche intéressant les noyaux gris et le rhinencéphale.

2° Coupe sagittale et superficielle passant par le noyau lentulaire.

3° Pédoncule à sa partie basse.

4° Bulbe à la partie moyenne de l'olive.

Les mêmes colorations : Aucune lésion cellulaire, quelques dilatations vasculaires dans la région bulbaire, le même dépôt de fibrine sous-pial.

2) EXPERIENCE N° 2 (20 avril 1932)

Le chien C perfuseur dix-neuf kilogs.

Le chien D perfusé dix-huit kilogs.

Nous prélevons 15 cc. de sang dans la carotide du chien D pour doser son pouvoir antitoxique.

La perfusion est établie à 14 h. 45. La tête isolée respire normalement, quinze mouvements respiratoires à la minute, de moyenne amplitude.

1) A 15 heures, nous poussons dans une collatérale de la carotide une injection de 30 cm³ de toxine fraîche. L'injection est faite très lentement et dure deux minutes. Au début de la deuxième minute, le rythme de la respiration se ralentit; cinq respirations seulement sont enregistrées en cinquante secondes, puis une apnée totale s'établit.

2) Après quatre-vingt-dix secondes d'apnée, nous faisons dans la même artériole une injection de un cc. et demi de caféine à 0 gr. 25 par cm³. Aussitôt nous enregistrons sur le graphique deux mouvements respiratoires à dix secondes d'intervalle, d'assez grande amplitude, puis dix secondes plus tard, une série de secousses caféiniques qui durent environ trente secondes, puis encore quelques fibrillations. Deux minutes après l'injection de caféine, la respiration reprend, mais très faible et lente : neuf respirations à la minute, encochant à peine le tracé.

3) Progressivement la respiration se modifie : chaque mouvement respiratoire devient très ample, mais se fait brusquement en une secousse qui dure une seconde environ et qui est séparée de la suivante par un intervalle de dix à douze secondes, de sorte que huit minutes après l'injection de caféine, il y a cinq mouvements respiratoires par minute.

4) A 15 heures 20, la respiration est à peu près normale comme rapidité et amplitude, sauf quelques fibrillations à la fin de l'expiration : douze respirations par minute.

5) Nous injectons à nouveau cinq cm³ de toxine non diluée.

Cette petite dose semble d'abord n'avoir aucun effet, mais au bout de quinze minutes, la respiration diminue d'amplitude et à 15 h. 40 se produit une apnée de soixante secondes, suivie d'une reprise spontanée à un rythme ralenti : cinq respirations par minute, de petite amplitude.

6) A 16 h. 25, la respiration est presque imperceptible et lente (cinq respirations à la minute). Nous injectons un cm³ de notre solution de caféine, diluée dans quatre cm³ de sérum physiologique et nous ne notons sur le graphique que de rares mouvements respiratoires séparés par quarante secondes d'apnée, et quelques secousses caféiniques (quatre à cinq par minute).

L'expérience est interrompue à 17 heures et nous prélevons dans les jugulaires anastomosées, vingt cm³ de sang dans un tube citraté stérile. Ce sang nous a servi d'une part à contrôler la quantité de toxine circulante à la fin de l'expérience, et d'autre part à étudier l'action de ce sang chargé de toxine, sur le cobaye. Le graphique ci-contre reproduit les différentes phases de l'expérience.

Enfin nous avons prélevé le cerveau du chien perfusé — chien D.

L'hémisphère gauche a été examiné histologiquement.

Les coupes ont été faites comme pour le chien B et nous n'avons relevé aucune anomalie cellulaire — pas de dépôt fibrineux sous-pial. Seuls les vaisseaux sous la pie-mère du cortex, entre deux circonvolutions postérieures sont dilatés, mais il n'y a ni œdème ni hémorragie.

L'hémisphère droit a servi à injecter des cobayes n° 4, 5, 6, dont nous reprendrons l'histoire plus loin.

Au cours des trois expériences qui suivent, nous avons tenté de sensibiliser le chien destiné à être perfusé par une injection minime de toxine faite la veille.

Signalons qu'un de nos chiens, le chien E, dix-huit kilogs, ayant reçu par erreur en injection sous-cutanée deux cm^3 de toxine fraîche datant de 24 heures, au lieu de deux centièmes de cm^3 , ce chien est mort en moins de douze heures, avec une contracture généralisée et des convulsions.

Nous avons eu ainsi confirmation du pouvoir toxique considérable de notre toxine, et nous avons pu étudier les lésions encéphaliques produites par cette injection.

Or nous avons trouvé des lésions tout à fait analogues à celles que nous avons pu observer chez des enfants morts de diphtérie maligne (fig. 2 et 3).

1) Sur une coupe sagittale para-médiane de l'hémisphère gauche tout le long des circonvolutions, les capillaires sont très distendus; par places, la paroi des vaisseaux est éclatée et le sang s'est répandu sous la pie-mère, infiltrant même le parenchyme. Ce processus est très marqué dans la pie-mère elle-même, ainsi que sous la pie-mère; grosse suffusion hémorragique dans le troisième ventricule.

Dans le parenchyme lui-même, les capillaires sont également très distendus; leurs parois amincies sont entourées d'une zone d'œdème considérable, et par endroits des suffusions hémorragiques sont observées. Ce processus existe au maximum dans les tubercules quadrijumeaux.

2) Sur une coupe horizontale de la protubérance et du cervelet, nous retrouvons les mêmes lésions, beaucoup plus prononcées dans le cervelet où nous voyons des hémorragies en nappes entre les lamelles. Les vaisseaux de la protubérance sont distendus, entourés d'une zone d'œdème, et il y a quelques suffusions hémorragiques.

3) Pas de lésions sur une coupe horizontale haute du pédoncule.

4) Rien sur une coupe horizontale du bulbe, sauf un léger



FIG. 2. — Chien E. Cortex : gross. 70.
Suffusions hémorragiques dans le parenchyme, distension,
œdème et suffusions hémorragiques des vaisseaux
pie-mériens.

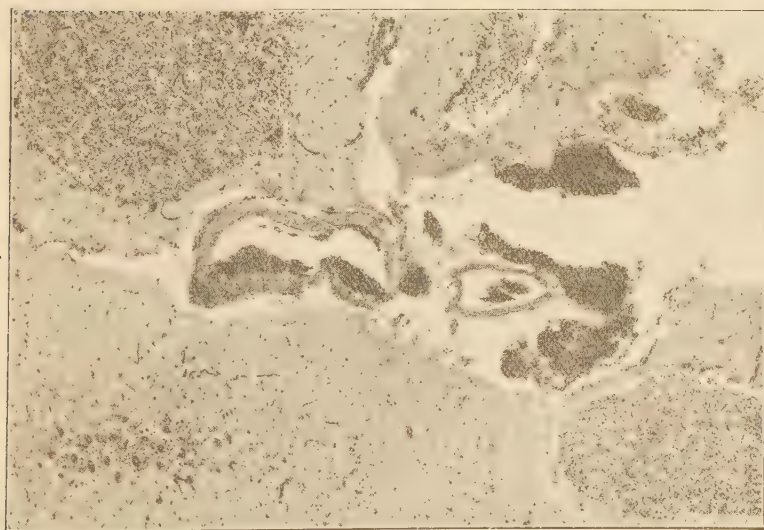


FIG. 3. — Chien E : Cervelet gross. 100.
Hémorragies périvasculaires ayant dissocié la coupe.

état aréolaire autour des cellules du noyau dorsal du vague qui sont bien conservées. Les vaisseaux sont normaux et l'olive normale.

Insistons encore sur l'absence de lésion cellulaire et l'absence de phénomènes inflammatoires.

4) EXPERIENCE N° 4 (4 mai 1932)

Le chien F perfuseur pèse vingt-trois kilogs.

Le chien G perfusé pèse trente-huit kilogs, il reçoit le 3 mai 1/30° de cm³ de toxine fraîche du 2 mai (1 cm³ de solution au 1/30°) le lendemain le chien destiné à être perfusé a le poil sec, il n'a pas d'appétit, sa température est normale.

La perfusion est établie à 15 heures; après section du tronc, la tête ne respire pas seule.

A 15 h. 10, injection de cinq centigrammes de caféine intracarotidienne qui reste sans effet.

A 15 h. 15, l'asphyxie du perfuseur produit une réanimation passagère du perfusé; nous refaisons sans résultat vingt centigrammes de caféine.

A 15 h. 20, une asphyxie chronométrée de soixante secondes du perfuseur — au bout de trente secondes d'asphyxie, le perfusé est réanimé — la réanimation dure quatre-vingt-dix secondes pendant lesquelles il y a neuf respirations.

A 15 h. 25, une injection de dix cc. de toxine diphtérique pure.

A 15 h. 30, une asphyxie de soixante secondes du perfuseur nous donne une réanimation plus courte cinq respirations tardives, à la fin de l'asphyxie seulement, moins intense : les mouvements sont peu amples. Mêmes phénomènes à 15 h. 45.

A 16 heures, la tête vit, mais ne respire toujours pas.

A 16 heures 5, la tête se met à respirer à peu près normalement. Neuf respirations à la minute, assez amples.

A 16 heures 20, une injection intra-carotidienne de 10 cc. de toxine fraîche, produit une apnée de cinquante secondes, puis la respiration reprend progressivement — elle est d'abord lente, cinq respirations à la minute, puis un peu plus rapide, et atteint douze respirations par minute au bout de cinq minutes.

A 16 h. 35, la respiration étant presque normale depuis cinq minutes, nous refaisons vingt cm³ de toxine; l'injection dure cinquante secondes; la respiration s'arrête dix secondes avant la fin de l'injection. L'apnée dure quatre-vingt secondes.

La reprise de la respiration se fait spontanément, mais elle est lente. Nous notons toutes les cinq minutes le nombre de respirations : cinq à la minute, puis neuf, puis de nouveau cinq — la respiration se ralentit encore — à 17 heures, nouvel arrêt respiratoire qui dure quarante secondes, puis neuf respirations brusques et espacées en deux minutes, puis l'apnée totale, et la mort du chien perfusé.

Nous posons une pince sur la carotide (pour éviter des suffusions hémorragiques artificielles), puis nous sectionnons la

jugulaire pour recueillir quelques cm^3 de sang du chien perfusé qui nous servira à inoculer des cobayes — enfin, nous prélevons le cerveau — l'hémisphère droit nous servira également à l'inoculation de cobayes.

L'hémisphère gauche, examiné histologiquement nous a montré des lésions vasculaires analogues à celles du chien E, mais moins intenses.

Trois séries de coupes ont été examinées .

1) Sur les coupes intéressant le cortex il y a dans le parenchyme des dilatations vasculaires sans hémorragies, mais des hémorragies sous et intra-piales.

2) Rien d'anormal à signaler sur les coupes du bulbe.

3) Sur les coupes du cervelet, il y a des suffusions hémorragiques entre les lamelles et des dilatations vasculaires avec suffusions hémorragiques dans le parenchyme même.

5) EXPERIENCE N° V (le 18 mai 1932)

Le chien H perfuseur pèse vingt-six kilos.

Le chien I perfusé pèse trente kilos, il reçoit le 17 mai un cm^3 d'une solution fraîche, de vingt-quatre heures, diluée au cinquantième : soit $1/50^e$ de cm^3 de solution (N. B. Très beaux et très gros chiens, en excellent état).

La perfusion est établie à 2 h. 45 — vingt minutes après seulement apparaît un rythme respiratoire de faible amplitude.

A 3 heures 45, la respiration, quoique de faible amplitude, est toujours régulière — 8 respirations à la minute — nous injectons dans la carotide cinq centigrammes de caféine diluée dans un cm^3 de sérum physiologique — aussitôt, l'amplitude respiratoire augmente et le rythme s'établit à raison de douze respirations par minute.

A 4 heures, le rythme est un peu plus lent (huit à la minute), mais régulier et suffisamment ample; nous injectons dans la carotide vingt cm^3 de toxine; l'injection poussée lentement dure cinquante secondes. Dès le début de l'injection, la respiration devient très ample et beaucoup plus rapide. Dans la minute qui suit l'injection, nous enregistrons douze respirations de très grande amplitude; le rythme se maintient trois minutes, puis brusquement la respiration devient presque imperceptible. Pendant douze minutes elle persiste, à peine enregistrable, à raison de six mouvements à la minute.

A 4 heures 30, après quelques secousses musculaires, l'apnée est complète. Après neuf minutes d'apnée complète, nous faisons une injection de cinq centigrammes de caféine — presque aussitôt, la respiration reprend, mais les mouvements respiratoires sont irréguliers, tantôt espacés, tantôt rapprochés, inégaux, parfois amples, parfois imperceptibles. Puis nous assistons à un ralentissement très progressif de la respiration.

L'expérience est interrompue à cinq heures. Nous prélevons d'abord, 20 cm^3 de sang dans les jugulaires, encore anas-

tomosées, puis nous sectionnons les vaisseaux après avoir posé une pince sur les carotides.

L'hémisphère gauche est prélevé et examiné histologiquement. Nous trouvons les mêmes lésions que sur les coupes du chien G.

1° Sur une coupe sagittale para-médiane de l'hémisphère gauche il existe de grosses dilatations sous et intra-piales, et même intra-cérébrales, surtout dans la substance grise du cortex. Par endroits, il y a quelques veines dilatées avec une légère margination microglie.

2° Sur une coupe sagittale para-médiane du cervelet et de la protubérance nous voyons de grosses dilatations veineuses entre les lamelles cérébelleuses, sans hémorragies, le bulbe est normal.

3° Sur une coupe horizontale du cervelet et de la partie basse de la protubérance, il n'y a rien à signaler.

6) EXPERIENCE N° 6 (25 mai)

Le chien J perfuseur pèse vingt-trois kilogs.

Le chien K perfusé pèse dix-neuf kgs et n'a pas subi d'injection préparante, mais c'est une femelle pleine et qui supporte mal l'intervention ; au cours de l'opération nous lui faisons cinq puis vingt centigrammes de caféine.

Enfin à 15 heures, la respiration est établie normalement, au rythme de dix mouvements respiratoires d'amplitude normale, par minute ; la respiration est plus ample que chez les deux chiens préparés la veille et les mouvements respiratoires ne sont pas séparés par des intervalles de pause.

A 15 h. 05, nous injectons vingt-cinq cm^3 de toxine dans la carotide. L'injection dure trente-cinq secondes, pendant lesquelles nous enregistrons onze respirations, de grande amplitude, puis pendant les deux minutes suivantes vingt-deux respirations, puis subitement une apnée presque complète, sauf deux respirations coup sur coup à la fin de la première minute d'apnée.

Après six minutes d'apnée nous injectons cinq puis dix centigrammes de caféine dans la carotide ; ce n'est que cinq minutes plus tard que la respiration reprend, d'abord de faible amplitude et espacée, puis un peu plus rapide, mais elle garde les mêmes caractères que chez les chiens préparés la veille : chaque mouvement respiratoire est séparé du suivant par une petite pose, il y a huit respirations par minute.

Nous interrompons l'enregistrement de 15 h. 40 à 15 h. 55. Au moment où l'enregistrement est repris, nous notons onze mouvements respiratoires par minute, séparés par une pose minime. Nous injectons vingt cm^3 de toxine, l'injection dure quarante secondes. A la trentième seconde, l'apnée se produit, elle dure soixante-dix secondes, puis nous enregistrons onze respirations brusques, séparées par des poses de huit à dix secondes, pendant deux minutes, puis de nouveau une apnée complète.

Au bout de sept minutes nous injectons vingt-cinq centi-

grammes de caféine qui restent sans effet — vingt minutes après l'injection de toxine apparaissent quelques mouvements respiratoires à peine perceptibles, à raison de quatre par minute ; puis cinq minutes plus tard la respiration s'arrête complètement et le chien perfusé meurt.

Un peu avant la fin de l'expérience, nous prélevons du sang dans les carotides anastomosées des deux chiens.

Nous avons examiné histologiquement l'hémisphère gauche du chien K et nous n'avons trouvé aucune modification même vasculaire.

1° Sur une coupe vertico-frontale de l'hémisphère gauche passant par le pulvinar.

2° Sur une coupe horizontale passant par la partie supérieure du 4° ventricule, l'origine de l'aqueduc de Sylvius, et le pôle inférieur du noyau du III.

7) EXPERIENCE N° 7 (le 28 juillet 1932)

Cette expérience est une expérience de contrôle ; nous avons utilisé une toxine ancienne datant du 13 juin, et stérilisée à deux reprises à 120° les jours qui précèdent l'expérience.

Le chien L perfuseur, mâle, pèse vingt-six kgs.

Le chien M perfusé, mâle, pèse seize kgs.

1° La perfusion est établie et la tête de M respire aussitôt après la mort du tronc. Nous notons dix respirations normales par minute.

2° Nous injectons dans la collatérale de la carotide vingt cm³ de notre toxine ancienne stérile, quinze secondes après la fin de l'injection, la tête du chien M cesse de respirer : l'apnée dure quatre-vingt-dix secondes, puis la respiration reprend : d'abord un peu ralentie et ample (six respirations par minute), mais au bout de trois minutes la respiration est absolument normale.

3° Nous attendons quelques minutes et nous réinjectons vingt cm³ de notre solution dans la carotide. Cette fois-ci la courbe de la respiration n'est aucunement modifiée par l'injection.

4° Cinq minutes plus tard, nous faisons à nouveau une injection de vingt cm³ de toxine vieille dans la carotide sans obtenir de modification de la respiration de notre chien perfusé.

5° Enfin cinq minutes plus tard, une quatrième injection de vingt cm³ est poussée dans la carotide sans modifier davantage la respiration de la tête du chien perfusé.

L'expérience est interrompue une demi-heure plus tard sans que la respiration du chien se soit modifiée.

CHAPITRE II

COMPTE RENDU DES EXPÉRIENCES FAITES SUR LES COBAYES

1) INJECTIONS DE CERVEAU DE CHIENS PERFUSES AYANT REÇU DE LA TOXINE

Dans cette première série d'expériences, nous avons utilisé le cerveau des chiens perfusés. Nous avons chaque fois pris soin :

1° De vider le plus possible de son sang le cerveau du chien : en effet, au moment d'interrompre l'expérience nous avons placé une pince sur les carotides pour arrêter l'afflux du sang, puis coupé les jugulaires et laissé couler le sang restant ;

2° De laver au sérum physiologique l'hémisphère servant à notre expérience pour le débarrasser du sang qui aurait pu rester.

Par la suite nos émulsions ont été, en apparence, claires et sans globules rouges.

1) EXPERIENCE N° 8 (20 avril 1932)

Cette première expérience n'a d'ailleurs pas une valeur absolue, car pour deux de nos cobayes, les accidents infectieux ont pu être la cause de la mort.

L'hémisphère droit du chien D, expérience 2, est mis dans cinquante cm³ de sérum physiologique et pilé. Nous injectons trois cobayes :

le n° 4 reçoit un cm³ d'émulsion ;

le n° 5 reçoit un cm³ et demi ;

le n° 6 reçoit deux cm³.

Ces injections sont faites le 20 avril à 18 heures.

Le n° 5 et le n° 6 meurent le 21 avril, respectivement à 19 h. 1/2 et à 15 heures, soit environ vingt-quatre heures après l'injection, mais tous deux ont des abcès gazeux de la paroi. Bien que le n° 6 ait eu des convulsions, nous ne tenons pas compte de ces deux cobayes.

Par contre le n° 4 n'a eu aucun accident local infectieux. Le 21 avril il a quelques convulsions, il ne mange guère. Il meurt le 23, à 10 heures du matin.

Nous faisons aussitôt son autopsie : les surrénales sont un peu rouges il n'y a pas de pleurésie. Nous prélevons le cerveau que nous examinons histologiquement.

Sur des coupes vertico-frontales, le cervelet et le bulbe sont intacts, mais nous voyons des hémorragies sous-piales le long du cortex rhinencéphalique — donc les mêmes lésions que les chiens E, G et I.

2) EXPERIENCE N° 9 (4 mai 1932)

Pour nous mettre à l'abri des accidents infectieux, nous avons procédé de façon un peu différente.

Le cerveau du chien G (exp. 4) est prélevé aussitôt après la mort, comme précédemment, et lavé rapidement au sérum.

L'hémisphère droit est pilé dans cent cm³ de sérum physiologique, l'émulsion est laissée à la glacière quarante-huit heures, le filtrat est passé sur bougie. Nous injectons les cobayes suivants le 9 mai 1932.

Le cobaye n° 10, qui pèse trois cents grammes, reçoit deux cm³ sous la peau du dos, au-dessus et en avant de la cuisse gauche.

Le cobaye n° 11 pèse deux cent cinquante grammes et reçoit au même endroit un cm³.

Le cobaye n° 12 1/2 cm³ dans les mêmes conditions.

Pour le cobaye n° 12, rien à signaler. Il était bien portant le 15 octobre.

Le cobaye n° 10, un peu plus gros que nos cobayes habituels, avait le 21 mai le ventre un peu ballonné, mais pas de paralysie, puis son état s'est amélioré, et le 15 octobre il était bien portant.

Le cobaye n° 11, au contraire, s'est cachectisé progressivement en même temps qu'apparaissait une paralysie de son arrière-train. Il est mort le 20 mai, pesant cent soixante-quinze grammes. A l'autopsie, nous avons trouvé un foie hémorragique, ainsi que la médullaire des surrénales — pas de

pleurésie. Nous avons prélevé le cerveau pour examen histologique.

Nous avons fait des coupes sagittales para-médianes des hémisphères et du cervelet, fixés par moitié à l'alcool, par moitié au formol. Nous n'avons décelé aucune lésion cellulaire, mais des hémorragies, non seulement sous-piales, mais également dans le cortex même; ainsi que des hémorragies entre les lamelles du cervelet, c'est-à-dire, les lésions que nous sommes habitués à trouver au cours de l'intoxication par la toxine diphtérique.

2) INJECTIONS DE SANG DE CHIENS AYANT REÇU DE LA TOXINE

1) EXPERIENCE N° 10 (20 avril 1932)

A la fin de notre deuxième expérience, nous prélevons vingt cm^3 de sang dans les jugulaires encore anastomosées des chiens C et D. Ce sang est recueilli dans un tube citraté stérile.

Les cobayes suivants sont injectés à 18 heures.

Le n° 1 reçoit $2/10$ de cm^3 .

Le 21, il a des convulsions et meurt dans la nuit du 21 au 22.

Le n° 2 reçoit $6/10$ de cm^3 et meurt à 16 heures le 21.

Le n° 3 reçoit un cm^3 et meurt à 9 heures, le 21.

Les coupes histologiques des cerveaux des trois cobayes nous montrent d'assez importantes hémorragies sous-piales autour du cortex rhinencéphalique; les vaisseaux du cortex sont dilatés sans hémorragies; le cervelet, le bulbe et le 4° ventricule sont normaux.

2) EXPERIENCE N° 11 (5 mai 1932)

Le sang du chien F, 4° expérience, est recueilli après section des jugulaires anastomosées, dans un tube citraté stérile.

Nous faisons une dilution au centième de ce sang — d'après la quantité approximative de sang du chien, et les doses de toxine injectée, deux cm^3 de cette solution contiennent un peu moins d'une unité toxique sans tenir compte de la toxine fixée sur les centres nerveux.

Les cobayes suivants sont injectés :

Le cobaye n° 7 reçoit deux cm^3 de la dilution.

Le cobaye n° 8 reçoit un cm^3 .

Le cobaye n° 9 reçoit $1/2$ cm^3 .

Les trois cobayes pèsent deux cent cinquante grammes, et les injections sont faites sous-cutanées au-dessus de la racine

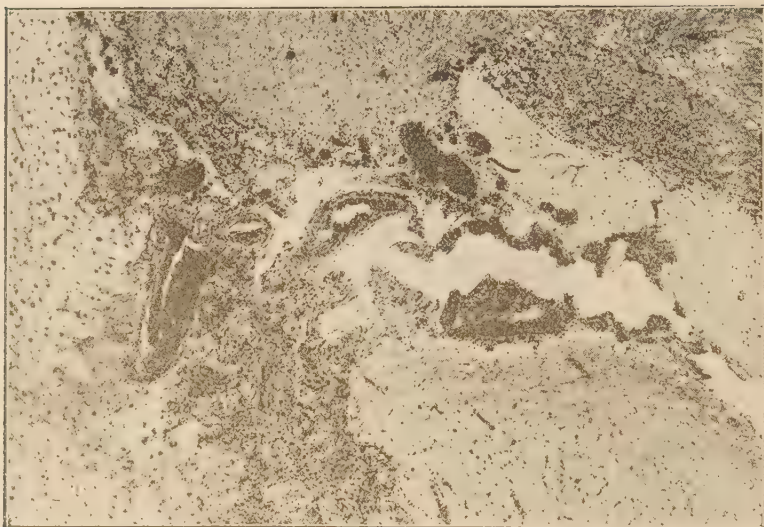
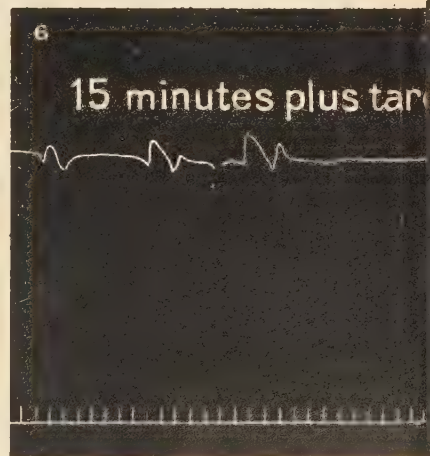
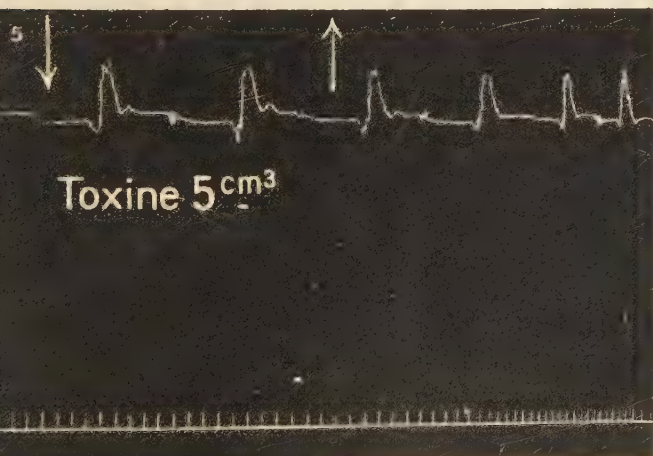
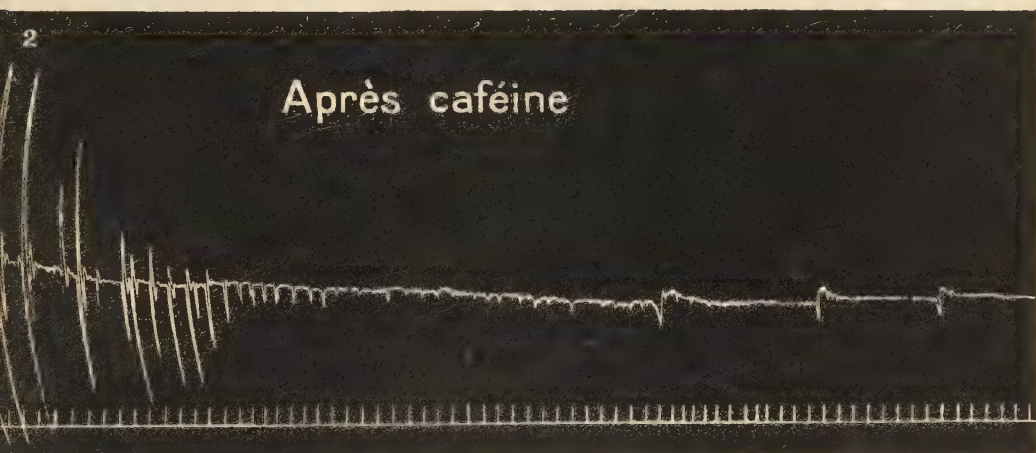
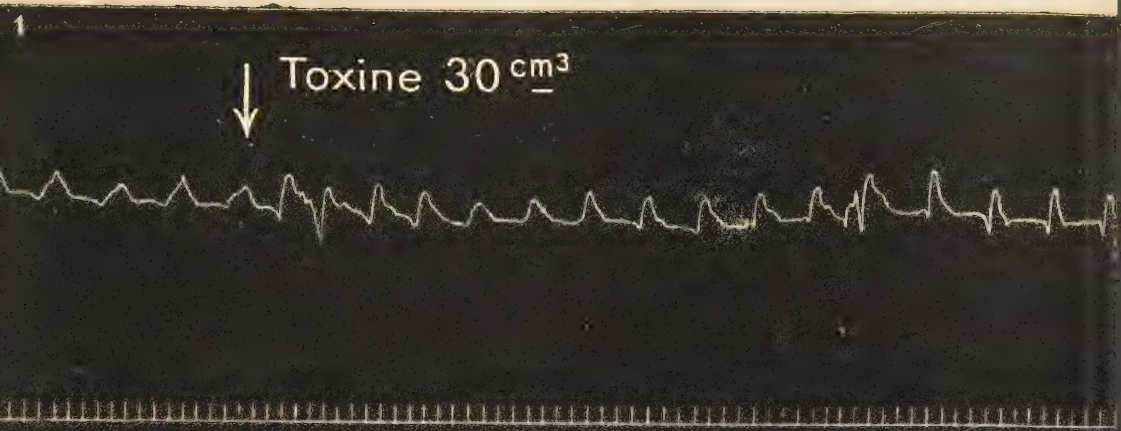


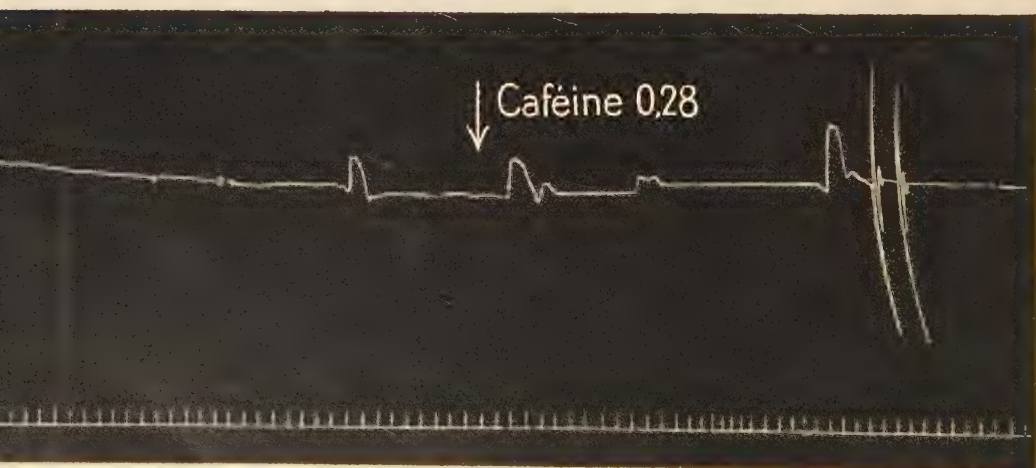
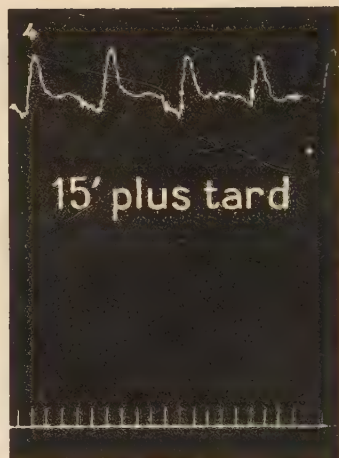
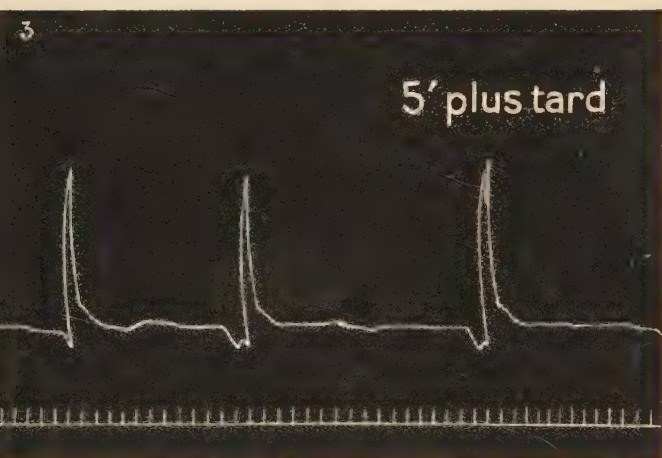
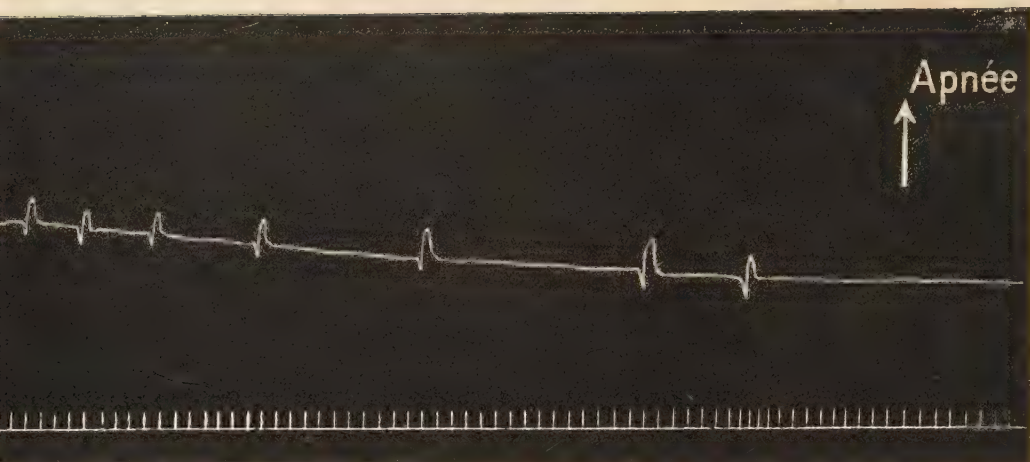
FIG. 4. — Cobaye 7 : rhinencéphale, gross. 100.
Plusieurs hémorragies centrées par une artériole.



FIG. 5. — Cobaye 7 : la même coupe, gross. 250.



DEUXIÈME EXP
(chaque portion du graphique porte un numéro qui se re



RIENCE

porte au numéro du paragraphe correspondant)

de la cuisse gauche, franchement à gauche de la ligne médiane.

Le cobaye n° 9 est en parfaite santé le 15 octobre.

Le cobaye n° 8, qui semblait en parfait état le 6 au soir, est trouvé mort le 7 mai au matin. Nous ne trouvons rien d'autre à l'autopsie qu'une petite pleurésie droite, mais les surrénales sont normales.

Le cerveau est prélevé : l'examen histologique nous montre quelques vaisseaux dilatés dans le cortex, sans hémorragie, pas d'hémorragie piale ; le cervelet et le bulbe sont normaux.

Par contre, l'histoire du cobaye 7 est fort intéressante : voici ce que nous avons observé :

Le 21 mai : parésie de la patte postérieure gauche, léger amaigrissement : il pèse deux cent vingt-cinq grammes ; le ventre est un peu ballonné.

Le 28 mai : il pèse de nouveau deux cent cinquante grammes ; le ventre n'est plus ballonné, mais tout le train postérieur est paralysé.

Le 7 juin : la paraplégie est complète, il se traîne en avançant avec les pattes de devant.

Le 16 juin : l'état général est meilleur, la paralysie persiste, mais elle est en voie d'amélioration.

Le 25 juin : la paralysie a disparu, mais il se dépouille au cou.

Le 30 juin : il traîne à nouveau la patte gauche, et n'avance que par sauts.

Le 3 juillet : il marche à nouveau normalement et engraisse jusque vers le 20 juillet.

Le 22 juillet : il traîne à nouveau les pattes de derrière, puis la paralysie se généralise, prend une forme ascendante.

Le 27 juillet : il est entièrement paralysé ; il meurt le 29 juillet. A l'autopsie, nous ne trouvons pas de pleurésie, des surrénales très congestionnées et nous prélevons le cerveau.

Malgré la longue évolution de la maladie, l'examen histologique du cerveau n'a montré aucune lésion cellulaire, aucune lésion inflammatoire. Par contre, les lésions vasculaires sont importantes : dilatations veineuses, œdème périvasculaire, suffusions hémorragiques en pleine substance cérébrale, sur les coupes du cortex. Les hémorragies sont toujours plus importantes dans la pie-mère et sous la pie-mère.

Le bulbe est normal à part quelques dilatations vasculaires. Il y a des hémorragies en nappes entre les lamelles cérébelleuses, et des suffusions hémorragiques dans le parenchyme du cervelet.

Nous reproduisons ci-contre les photographies d'une coupe du rhinencéphale qui nous paraissent typiques des lésions habituelles au cours de l'intoxication diphtérique et qui montrent de véritables foyers d'encéphalite hémorragique (fig. 4 et 5).

3) EXPERIENCE N° 12 (21 mai 1932)

Le sang du chien H, vingt-six kgs, 5^e expérience, ayant reçu vingt cm³ de toxine, est prélevé dans un tube stérile après section des jugulaires, il est conservé à la glacière et le lendemain le sérum est dilué au 50^e dans du sérum physiologique.

Les cobayes suivants sont injectés :

Le cobaye n° 13 pèse trois cent dix grammes et reçoit deux cm³ et demi — injection sous-cutanée dorso-latérale, à la racine de la cuisse gauche.

Le cobaye n° 14 pèse deux cent quatre-vingt grammes et reçoit de la même manière un cm³.

Le cobaye n° 15 pèse deux cent quatre-vingts grammes et reçoit 1/2 cm³.

Pour les cobayes n° 14 et n° 15, rien à signaler : ils sont bien portants le 15 octobre.

Pour le n° 13, le 1^{er} juin, rien à signaler.

Le 11 juin, il traîne la patte gauche, côté de l'injection.

Le 16 juin, il a une paralysie de la patte postérieure gauche complète, une parésie de la droite.

Une petite eschare apparaît sur la peau du ventre alors que l'injection avait été dorso-latérale.

Il meurt le 17 juin — les surrénales sont normales, il n'y a pas de pleurésie.

Nous prélevons le cerveau qui, macroscopiquement, nous paraît très congestionné.

A l'examen histologique, le cervelet est normal, il y a des hémorragies sous-piales tout autour du bulbe et du cortex, quelques suffusions hémorragiques dans le cortex et le bulbe.

4) EXPERIENCE N° 13 (28 mai)

Le sang est prélevé au cours de l'expérience 6 : les chiens J et K sont encore unis, et ont reçu au total 45 cm³ de toxine.

Le sang est conservé à la glacière — le lendemain le sérum est dilué au 1/50 dans du sérum physiologique.

Les cobayes suivants reçoivent une injection sous-cutanée dorso-latérale :

Le cobaye 16 pèse trois cent cinq grammes et reçoit deux cm³.

Le cobaye 17 pèse deux cent cinquante-cinq grammes et reçoit un cm³.

Le cobaye 18 pèse deux cent quarante grammes et reçoit 1/2 cm³.

Rien à signaler pour le cobaye 18 qui est bien portant le 15 octobre.

Le cobaye n° 16 maigrit les jours qui suivent l'injection.

Le 1^{er} juin il pèse deux cent cinquante grammes et semble fatigué. Il meurt le 2 juin. Nous ne trouvons pas de pleurésie, les surrénales sont rouges — le cerveau est prélevé.

L'examen histologique nous montre : des dilatations vasculaires modérées dans l'hémisphère, surtout dans la couche

profonde, au-dessous de la couche granuleuse ; les vaisseaux sont entourés d'un œdème important ; le cervelet et le bulbe sont intacts ; la pie-mère n'est pas conservée sur les coupes et nous ne pouvons juger de son état.

Le cobaye n° 17 est normal pendant une huitaine de jours.

Le 7 juin il est fatigué et mange peu.

Le 11 juin apparaît une eschare ventrale, loin du point d'injection. Le 18 juin il a maigri et pèse seulement cent soixante-dix grammes.

Le 22 juin il meurt à 9 heures, sans paralysie.

Le cerveau est très hémorragique.

Il n'y a pas de pleurésie, les surrénales sont normales.

A l'examen histologique, les lésions hémorragiques sont très marquées.

Tout le long du cortex rhinencéphalique il y a une nappe de globules rouges entre la pie-mère et le cortex — en deux endroits l'hémorragie a encoché la substance grise, où existent d'ailleurs de nombreuses suffusions hémorragiques ; l'œdème périvasculaire est considérable. Par contre, le cervelet est intact.

CONCLUSIONS

Si nous résumons, maintenant, les faits principaux que nous avons observés au cours de notre expérimentation, voici les conclusions auxquelles nous pensons pouvoir aboutir :

1

Dans une première série d'expériences de perfusion chez des chiens, nous avons utilisé des animaux n'ayant reçu aucune injection préparante préalable. (Expériences 1, 2 et 6).

Au cours de notre première expérience, l'injection dans la carotide de nos chiens de 10 cm³ de toxine (environ deux cent fois la dose mortelle en trois jours) n'a absolument aucun effet immédiat.

Une 2^e injection de dix cm³, six minutes plus tard, n'a amené qu'un ralentissement passager de la respiration.

Une 3^e injection de treize cm³ de toxine, six minutes plus tard, amène un ralentissement plus durable de la respiration.

Au cours de notre deuxième expérience, en triplant notre première dose nous obtenons immédiatement des modifications de la respiration, qui est d'abord ralentie, puis une apnée totale s'installe.

Après réanimation du centre respiratoire par de la caféine, une injection de cinq cm³ de toxine seulement, produit après une phase de latence de quinze

minutes une apnée complète suivie d'une reprise à un rythme ralenti, qui bientôt diminue encore jusqu'à devenir imperceptible. La caféine est impuissante, cette fois, à réanimer le centre respiratoire.

Notre sixième expérience nous donne à peu près les mêmes résultats. Une injection de vingt-cinq cm^3 après une courte phase où la respiration est accélérée, provoque une apnée presque complète ; la réanimation est obtenue par des injections de caféine. La deuxième injection de toxine de vingt cm^3 provoque, en trente secondes, une apnée complète et la mort.

Enfin les cerveaux des trois chiens perfusés sont examinés histologiquement, et nous ne trouvons ni lésion cellulaire ni lésion vasculaire.

De ces trois expériences, nous concluons :

1° QU'UNE DOSE IMPORTANTE DE TOXINE PEUT N'AVOIR EN APPARENCE AUCUNE ACTION IMMÉDIATE SUR LE CENTRE RESPIRATOIRE ;

2° ELLE MODIFIE, CEPENDANT, LE CENTRE RESPIRATOIRE QUI DEVIENT PLUS VULNÉRABLE ; L'EFFET DE NOUVELLES INJECTIONS S'EN TROUVE RENFORCÉ ;

3° POUR OBTENIR UNE PERTURBATION IMMÉDIATE DE LA RESPIRATION, IL FAUT ATTEINDRE DES DOSES CONSIDÉRABLES, PLUS DE SIX CENT FOIS LA DOSE MORTELLE EN TROIS JOURS ;

4° MÊME LORSQUE L'INJECTION DE TOXINE A UNE ACTION PRESQUE IMMÉDIATE SUR LES CENTRES NERVEUX, LA DURÉE DE L'EXPÉRIENCE (une heure et demie à deux heures) N'EST PAS SUFFISANTE POUR QUE CETTE TOXINE PUISSE PROVOQUER DES LÉSIONS CELLULAIRES, NI MÊME LA VASO-PARALYSIE, QUI, NOUS LE VERRONS, EST LE PHÉNOMÈNE CAPITAL ET PRESQUE LE SEUL SUBSTRATUM ANATOMIQUE DE L'INTOXICATION DIPHTÉRIQUE.

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA TOXINE EST DONC ANTÉRIEURE A TOUTE LÉSION ANATOMIQUE HISTOLOGIQUEMENT APPRÉCIABLE.

2

Au cours d'une nouvelle série d'expériences (3, 4 et 5), le chien qui doit être perfusé reçoit la veille une injection sous-cutanée d'une petite dose de toxine, destinée à le sensibiliser.

Le chien E (expérience 3) reçoit une injection sous-cutanée de 2 cm³. Cette dose est trop forte et il meurt en dix heures. Mais nous avons vérifié ainsi le pouvoir toxique de notre solution, vis-à-vis du chien. En effet, l'unité toxique est celle qui fait mourir un cobaye de 250 gr. en trois jours. Mais tous les animaux n'ont pas la même réceptivité vis-à-vis de la toxine diphtérique et la quantité de toxine nécessaire à la mort en trois jours n'est pas proportionnelle au poids de l'animal ; nous pensons que pour un chien de 20 kg., la dose mortelle en trois jours est d'environ un dixième de cm³ de toxine à 1/1.200; le chien serait un peu plus résistant que le cobaye, à proportion de son poids.

EN TOUT CAS, LES IMPORTANTES LÉSIONS VASCULAIRES ET HÉMORRAGIQUES OBSERVÉES SUR LE CERVEAU DU CHIEN E, PERMETTENT DE DIRE QUE SI LE DÉLAI DE DEUX HEURES EST INSUFFISANT POUR QUE 40 CM³ DE TOXINE INTRA-CAROTIDIENNE PROVOQUE DES MODIFICATIONS VASCULAIRES, UN DÉLAI DE DIX HEURES PERMET À 2 CM³ DE CETTE MÊME TOXINE, INJECTÉE SOUS LA PEAU, DE PRODUIRE DE LA VASOPARALYSIE ET DES HÉMORRAGIES DES CENTRES NERVEUX.

Les chiens G et F, des expériences 4 et 5, reçoivent des injections préparantes beaucoup plus faibles : respectivement 1/30^e et 1/50^e de cm³ de toxine ; ces petites doses sont cependant suffisantes pour modifier profondément leurs réactions vis-à-vis de la toxine, nous pouvons même dire pour fragiliser le centre respiratoire. Dans les deux cas, en effet, la respiration de la tête perfusée est longue et difficile à établir ; à aucun moment elle n'est tout à fait normale : chaque mou-

vement respiratoire est séparé du suivant par une pause.

Dans l'expérience 4, 10 cm³ de toxine suffisent à provoquer une apnée immédiate, quoique passagère, et une deuxième injection de toxine amène la mort du chien perfusé en trente minutes.

Dans l'expérience 5, où nos chiens sont très gros et en excellent état, 20 cm³ de toxine ont une action durable sur la respiration du chien.

C'est au cours de cette dernière expérience que nous observons le plus nettement l'action de la caféine sur le centre respiratoire inhibé par la toxine : en effet, avec 5 centigrammes de caféine, nous avons pu réanimer le chien I, APRÈS NEUF MINUTES D'APNÉE COMPLÈTE.

Enfin l'examen histologique des cerveaux des chiens G et I nous montre les lésions de vaso-paralysie déjà observées chez le chien E, mais un peu moins intenses : les vaisseaux sont très dilatés, mais les hémorragies manquent.

Nous concluons de ces expériences :

1° QU'UNE INJECTION PRÉALABLE D'UNE FAIBLE DOSE DE TOXINE DIPHTÉRIQUE, SENSIBILISE ET FRAGILISE LES CENTRES NERVEUX, EN PARTICULIER LE CENTRE RESPIRATOIRE ET RENFORCE L'ACTION DE NOUVELLES DOSES DE TOXINE SUR LE CENTRE.

2° QU'UN DÉLAI DE MOINS DE VINGT-QUATRE HEURES EST SUFFISANT POUR QUE DE FAIBLES DOSES DE TOXINE PRODUISSENT DES LÉSIONS HISTOLOGIQUEMENT APPRÉCIABLES. LE DÉLAI PENT ÊTRE RAMENÉ A MOINS DE DIX HEURES SI LA QUANTITÉ DE TOXINE INJECTÉE EST PLUS GRANDE.

Ces résultats peuvent paraître en contradiction avec la pratique de la vaccination des chevaux, qui permet d'obtenir le sérum antidiphthérique. En réalité, les doses de toxine injectées aux chevaux sont infimes au point de ne provoquer aucun désordre fonctionnel, et

répétées à de nombreuses reprises avant que l'immunité soit acquise. Une seule injection faible sensibilise, au contraire, le chien.

3

Si nous considérons enfin l'ensemble de notre expérimentation sur les chiens, deux faits nous paraissent mériter de retenir l'attention :

1° LA VOIE INTRA-CAROTIDIENNE EST LA SEULE QUI, A NOTRE CONNAISSANCE, PERMETTE DE RACCOURCIR LA PHASE DE LATENCE CARACTÉRISTIQUE DE L'INTOXICATION PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE.

MM. Enriquez et Hallion ont utilisé la voie endoveineuse et ont toujours observé plusieurs heures de latence avant l'apparition des troubles. De même, lorsque MM. Laroche et Grigaut ont fait des intra-cérébro-inoculations aux cobayes, les animaux n'avaient de troubles que vers la sixième heure. MM. Courmont et Doyon qui ont injecté de très fortes doses aux chiens, 50 à 60 cm³ et même davantage de toxine intraveineuse, n'ont pu réduire cette phase de latence à moins de trois heures.

2° A PLUSIEURS REPRISES AU COURS DE CES EXPÉRIENCES, LES INJECTIONS DE CAFÉINE NOUS ONT PERMIS DE RÉANIMER LE CENTRE RESPIRATOIRE INHIBÉ PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE ; parfois cette action n'a été que passagère, d'autres fois elle s'est maintenue de façon durable, elle confirme de précédentes expériences de M. Léon Binet et de ses collaborateurs sur la réanimation par la caféine du centre respiratoire, inhibé spontanément ou sous l'influence de divers toxiques. L'action de la caféine est à retenir du point de vue pratique, et de son utilisation possible dans le traitement symptomatique de la diphtérie grave.

Notre expérimentation sur le cobaye tire son principal intérêt de sa corrélation avec nos expériences sur les chiens perfusés.

Dans nos expériences 8 et 9, nous injectons sous la peau des cobayes, une émulsion (exp. 8), ou un filtrat (exp. 9), de cerveau des chiens D et G, prélevés aussitôt après la fin de l'expérience, c'est-à-dire moins de deux heures après la première injection intra-carotidienne de toxine.

Les cobayes de l'expérience 8 ont des accidents d'intoxication suraiguë et meurent rapidement ; deux d'entre eux ont en même temps des phénomènes infectieux, mais qui n'expliquent pas la rapidité de la mort. En tous cas l'examen histologique des cerveaux ne révèle aucun phénomène inflammatoire, mais uniquement la vasodilatation cérébrale. Ces faits ne doivent pas nous étonner ; ils confirment le pouvoir actif de la substance nerveuse et des lipoïdes phosphorés vis-à-vis de la toxine diphtérique, démontré par MM. Guy Laroche et Grigaut.

Deux des cobayes de notre expérience 9 sont restés indemnes ; pour ces cobayes nous avons utilisé un filtrat de cerveau ; les quantités de substance cérébrale, et partant de toxine, ont été moindres ; mais notre cobaye n° 11, mort en onze jours de cachexie progressive, a eu dès le huitième jour une paralysie de l'arrière-train, or dans toutes nos expériences personnelles, le minimum d'incubation pour l'apparition d'une parésie légère a été seize jours (cob. n° 7) ; la plupart des expérimentateurs donnent dix-huit à vingt et un jours, comme durée habituelle d'incubation. De plus, la mort a été très rapide après l'apparition de la paralysie.

Nous revenons exactement, bien que par une expé-

rimentation différente, aux conclusions de MM. Guy Laroche et Grigaut.

1° LA SUBSTANCE NERVEUSE A UN POUVOIR ACTIVANT VIS-A-VIS DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE.

2° ELLE RACCOURCIT LA PÉRIODE D'INCUBATION DE L'INTOXICATION GÉNÉRALE ET MÊME DES PARALYSIES.

3° ELLE RACCOURCIT LA DURÉE DE LA MALADIE.

Nous ajoutons à ces conclusions un fait nouveau : C'EST LA RAPIDITÉ AVEC LAQUELLE LA TOXINE IMPRÈGNE LE CERVEAU, LORSQU'ELLE EST INJECTÉE DANS LE TORRENT CIRCULATOIRE ; C'EST CETTE ADSORPTION RAPIDE PAR LA SUBSTANCE CÉRÉBRALE QUI PERMET A LA TOXINE DE TROUBLER LE FONCTIONNEMENT DES CENTRES AVANT D'EN ALTÉRER LA MORPHOLOGIE.

5

Pour notre expérience 10 et les suivantes, nous injectons par voie sous-cutanée, le sang ou le sérum de nos chiens, à des cobayes, en variant nos dilutions.

Dans toutes nos expériences, une quantité importante de toxine se trouvait encore en circulation dans le sang, de nos chiens, une heure ou plus après la dernière injection intra-carotidienne.

L'injection de sang pur citraté (exp. 10, cob. 1, 2, 3) provoque une intoxication à évolution rapidement mortelle.

L'injection de sang dilué au 1/100 (exp. 11, cob. 7, 8, 9) ou de sérum dilué au 1/50 (exp. 12 et 13, cob. 13, 14, 15, 16, 17 et 18) nous donne à peu près les mêmes résultats. Dans plusieurs cas, nous obtenons, à condition que la dose soit suffisante, mais pas trop considérable (une incubation de 16 à 20 jours est nécessaire) des paralysies qui restent localisées au train postérieur, et plus marquées du côté de l'injection. Ces paralysies se rapprochent donc des paralysies humai-

nes, qui ont pour point de départ le point d'inoculation de la diphtérie. L'observation la plus typique, à cet égard, est celle du cobaye n° 7, qui, ayant guéri d'une première paralysie, puis d'une deuxième, a fini par succomber à la troisième paralysie qui s'est généralisée.

Habituellement, les paralysies chez le cobaye sont généralisées et mortelles ; cependant, tout récemment, MM. Ramon, R. Debré et P. Uhry ont obtenu des paralysies localisées curables, en utilisant une toxine chauffée à l'étuve et additionnée d'une petite quantité de formol.

LE FAIT, POUR LA TOXINE, D'ÊTRE MÉLANGÉE IN VIVO, AU SANG DU CHIEN MODIFIE DONC LÉGÈREMENT SON MODE D'ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX DU COBAYE, ET PERMET D'OBTENIR CHEZ CET ANIMAL DES PARALYSIES SE RAPPROCHANT DES PARALYSIES HUMAINES.

6

Si nous rappelons, maintenant, l'ensemble de nos constatations anatomiques, un fait nous paraît être primordial : QUELS QUE SOIENT LES SYMPTÔMES PATHOLOGIQUES OBSERVÉS ET LA DURÉE DE LEUR ÉVOLUTION, QUI A PU ATTEINDRE PLUSIEURS MOIS, IL EXISTE UNE LÉSION ENCÉPHALIQUE, TOUJOURS LA MÊME, ET QUI EST ESSENTIELLEMENT UNE VASO-DILATATION. Suivant l'intensité de l'intoxication, la dilatation vasculaire est plus ou moins intense, mais elle ne se voit qu'après une phase de latence de quelques heures.

Lorsque l'intoxication est modérée, le maximum des lésions se trouve sous et dans la pie-mère. Lorsque l'intoxication est plus forte, la vaso-dilatation atteint les vaisseaux du parenchyme lui-même, et ce trouble de la circulation cérébrale peut amener de l'œdème périvasculaire, des suffusions hémorragiques dans la

gaine des vaisseaux, et même de véritables hémorragies.

En aucun cas, nous n'avons trouvé de lésions cellulaires ni de lésions inflammatoires.

Cette vaso-dilatation cérébrale n'est d'ailleurs pas un phénomène isolé ; elle se retrouve dans la plupart des organes : foie, surrénales, cœur, reins et poumons. En elle-même, c'est un phénomène banal qui n'acquiert d'importance que par sa longue persistance (nous l'avons retrouvée plus de deux mois après l'injection de toxine) QUI SUPPOSE LA PERSISTANCE DE L'ACTION DE LA TOXINE, longtemps après son injection.

Les troubles circulatoires provoqués par cette dilatation ont pour conséquence l'œdème cérébral, les hémorragies dans la gaine des vaisseaux, et même dans le parenchyme nerveux, qui, à leur tour, influent sur l'apparition et l'évolution de certains accidents encéphaliques de la diphtérie.

TROISIÈME PARTIE

CONSTATATIONS

ANATOMIQUES

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

Avant d'aborder le chapitre de nos constatations anatomiques, nous tenons à exprimer à M. le Professeur agrégé Lhermitte notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé. En nous ouvrant son laboratoire et en nous prodiguant ses conseils, il nous a grandement facilité notre tâche, et nous l'en remercions très vivement.

Nous ne reprendrons pas ici l'étude des lésions encéphaliques histologiques, propres à chacune des complications de la diphtérie. Chaque fois que nous en avons eu l'occasion, nous avons décrit avec détail le compte-rendu des autopsies.

Nous devons cependant rappeler, mis à part le cas de ramollissement cérébral par embolie, la banalité et le peu d'importance des lésions trouvées, si on les compare à la gravité des signes cliniques observés.

En effet, les lésions cellulaires importantes sont très rares ; les seules fréquentes sont en somme minimales : margination microglique légère, présence de substances de désintégration, mais peu abondantes, tels sont les faits relevés, et encore de manière bien inconstante.

Habituellement le cerveau d'un sujet mort de diphtérie maligne apparaît macroscopiquement conges-

tionné : la substance grise a une teinte hortensia, la substance blanche est piquetée de dilatations vasculaires très visibles. Ce sont là d'ailleurs des signes communs à beaucoup d'infections ; ils acquièrent cependant une certaine importance lorsqu'il n'existe ni lésions pulmonaires, qui aient pu troubler la respiration et la circulation, ni modification appréciable du cœur.

Microscopiquement, nous l'avons dit, les lésions cellulaires manquent ou sont minimales ; fait important il n'existe jamais de symptômes inflammatoires, ou de lésions infectieuses lorsque la diphtérie est pure sans association microbienne : en particulier, nous n'avons jamais remarqué d'infiltration leucocytaire autour des vaisseaux.

Par contre, la vaso-dilatation est presque toujours intense. Parfois il s'agit d'une dilatation de tous les vaisseaux, surtout des capillaires, qui est plus marquée dans le cortex, chez l'homme, et atteint davantage le cervelet chez l'animal.

Parfois cette vaso-dilatation s'accompagne de suffusions hémorragiques dans la gaine des vaisseaux et d'œdème périvasculaire.

Parfois, enfin, de nombreuses suffusions hémorragiques font éclater les parois vasculaires, et se trouvent disséminées dans toute la substance cérébrale réalisant une sorte d'encéphalite hémorragique.

Dans quelques cas que nous avons relatés, on a pu trouver de véritables foyers hémorragiques, dans un cas de Globus des lésions inflammatoires des corps striés, et dans un cas de Henschén une sclérose disséminée de la moelle épinière.

Dans aucun compte-rendu, nous n'avons relevé de description de lésions d'artérite manifeste, ce qui est important, car l'artérite cérébrale est souvent invoquée comme cause d'hémiplégie diphtérique. Dans le

cas de MM. Hallé et Foix, il y avait des cellules rondes en couronne autour des vaisseaux de la périphérie d'un petit ramollissement du putamen, mais ces éléments étaient peu nombreux : il s'agissait probablement de margination microglie, car Foix ne les décrit pas comme des leucocytes.

Nous n'avons pas remarqué la prédominance de ces troubles circulatoires dans une région particulière du cerveau ; presque toujours les lésions sont diffuses ; cependant assez souvent le bulbe et la protubérance sont respectés, les noyaux gris peu atteints, et le maximum de dilatation vasculaire siège dans le cortex, sous et dans la pie-mère.

Ces faits expliquent la possibilité de réactions méningées et la rétrocession possible de tous les signes cliniques, lorsque disparaissent les troubles circulatoires, quand ceux-ci n'ont pas été de trop longue durée.

CHAPITRE II

LE CERVEAU DANS LES DIPHTÉRIES MALIGNES

Nous avons cherché à nous rendre compte des lésions histologiques produites par les diphtéries malignes sans paralysie, selon la longueur de leur évolution.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de M. Darré, plusieurs enfants d'une même famille atteints de diphtérie toxique.

Sur sept enfants, quatre contractent d'abord une diphtérie relativement bénigne et guérissent en une huitaine de jours ; mais trois autres enfants sont contaminés, et l'évolution de leur diphtérie est d'emblée grave.

AUGUSTE, âgé de cinq ans et demi, est amené à l'hôpital presque dans le coma deux jours après le début de la maladie : les autres enfants étant malades, il était surveillé attentivement. A cause de la dyspnée, le médecin en ville l'a tubé, mais cela n'a pas modifié la respiration, pas plus que la trachéotomie faite à son entrée à l'hôpital ; la température est à 39°2; il n'y a pas de signes pulmonaires, le cœur est rapide, la gorge est rouge avec peu d'exsudats ; l'ensemencement donne du bacille diphtérique pur sans association microbienne.

Il meurt pendant la nuit.

A l'autopsie, rien de spécial à signaler, le cœur est normal, les poumons congestionnés sans qu'il y ait de foyer de broncho-pneumonie ; le cerveau ne présente pas d'altération macroscopique.

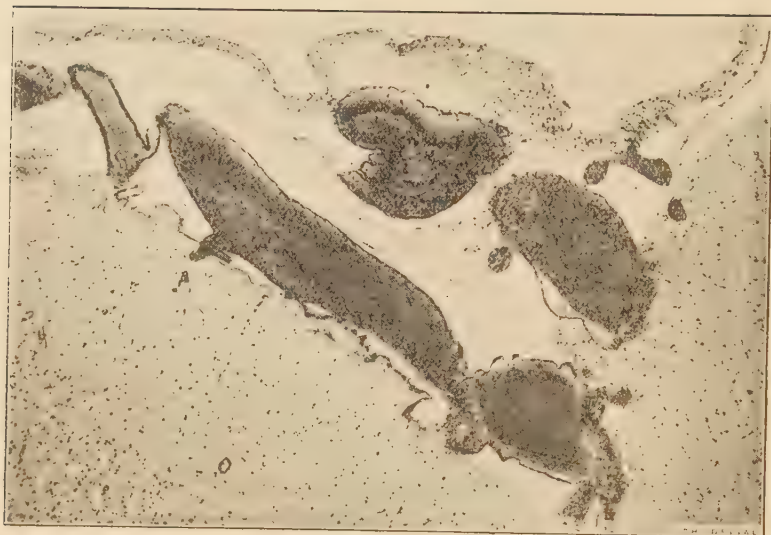


FIG. 6. — Gabrielle L. M. Cortex : gross. 100.
Dilatations vasculaires et hémorragies sous-piales.

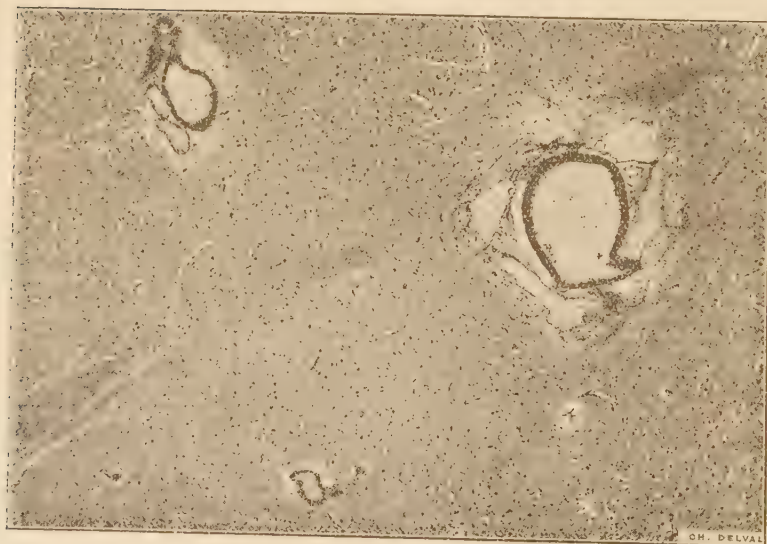


FIG. 7. — Gabrielle L. M. Cortex : gross. 80.
Œdème périvasculaire et suffusions hémorragiques.

Voici le résultat de l'examen histologique : il n'existe aucune modification de la protubérance du bulbe ni du cerellet ; les pédoncules présentent de rares suffusions hémorragiques au voisinage du locus niger ; la pie-mère de la région rolandique est œdématisée et dissociée en trabécules ; les veines piales sont dilatées avec quelques hémorragies sous-piales ; mais le parenchyme lui-même est absolument intact.

Voici donc un enfant qu'une diphtérie toxique a fait mourir en trois jours dans le coma, sans complication cardiaque ni respiratoire, et chez lequel on ne trouve absolument aucune autre lésion qu'un peu d'œdème de la pie-mère, avec quelques hémorragies sous-piales.

La mort ne peut être mise sur le compte des lésions cérébrales et cependant, le coma toxique suppose l'impregnation des centres par la toxine : en effet, les quelques lésions, au début de leur évolution, en sont le témoin, et nous verrons par les observations suivantes que lorsque la diphtérie toxique évolue un peu plus longuement, ces lésions sont simplement plus intenses et plus généralisées.

De même, lorsque nous injectons de la toxine dans la carotide de chiens non préparés, ils ont des troubles fonctionnels cérébraux, sans qu'il soit possible de déceler de lésions histologiques.

GABRIELLE, 2 ans, entre le même jour que son frère, avec une angine grave, des fausses membranes étendues, et fétides, une adénopathie bilatérale, un coryza séro-sanguinant : avec tendance aux hémorragies ; d'ailleurs les urines contiennent des globules rouges ; elle se plaint de la gorge depuis cinq à six jours. Cœur et poumons sont normaux. En trois jours, sous l'influence du sérum, la gorge est presque détergée, mais l'adénopathie persiste, le pouls reste rapide, aux environs de 120 ; le quatrième jour, la température qui n'était pas descendue au-dessous de 38, s'élève un peu et l'enfant meurt subitement sans avoir eu de complication pulmonaire, six jours après son entrée à l'hôpital. Un dosage d'urée a donné 0,75 0/00 la veille, ce qui s'explique par la **durée réduite**.

A l'autopsie, il existe une congestion généralisée des organes thoraciques, sans lésion cardiaque ; le cerveau est macroscopiquement congestionné, la substance grise est de cou-



FIG. 8. — Gabrielle L. M. Cortex : gross. 350.
Un vaisseau entouré d'œdème, légère margination microglie.



FIG. 9. — Gabrielle L. M. Cervelet : gross. 250.
Même aspect que la coupe précédente.

leur lilas, la substance blanche parsemée d'un pointillé hémorragique.

A la coupe de l'écorce motrice, les vaisseaux pie-mériens et sous pie-mériens sont très distendus, et par endroits existent des suffusions hémorragiques (fig. 6) ; dans le parenchyme même les capillaires sont très dilatés, quelques-uns sont dilacérés, entourés d'une zone d'œdème et de petites hémorragies du tissu nerveux (fig. 7 et 8).

Sur une coupe horizontale de la partie moyenne des corps opto-striés, les vaisseaux sont très dilatés, l'œdème péri-vasculaire est considérable, il existe des suffusions de globules rouges dans les gaines des vaisseaux, mais elles ne sont dilacérées et rompues qu'en deux ou trois points. Ces lésions siègent surtout au niveau du putamen et dans la partie du thalamus voisine de la paroi ventriculaire : la capsule interne est intacte.

Dans les pédoncules la distension des capillaires et l'œdème sont modérés.

Dans la protubérance les vaisseaux sont moins dilatés, mais leur gaine est distendue, en certains endroits, par des produits de désintégration.

Les vaisseaux du bulbe sont distendus, sans hémorragies, et il y a de l'œdème le long du raphé médian. Enfin, il existe de nombreuses suffusions hémorragiques dans le cervelet (fig. 9).

JOSEPH, 8 ans, troisième enfant de la même famille, entre à l'hôpital 24 heures après les deux autres, le 27 octobre 1931 ; il ne se plaint pas de la gorge, mais il est pâle et asthénisé ; un ensemencement de la gorge révèle la présence de bacilles diphtériques en culture pure ; d'ailleurs il a une adénopathie bilatérale, un pouls à 120 avec une température à 37°5 ; les bruits du cœur sont sourds et le foie déborde les fausses côtes. Il reçoit 40 cm³ de sérum par jour. Le 2 novembre, la température est à 38°, le pouls toujours rapide à 120 ; il n'y a pas de paralysie du voile, mais l'achilléen droit est très affaibli ; il y a un gramme d'albumine dans les urines. Le lendemain, le pouls est à 132, un bruit de galop apparaît, de gros râles ronflants de bronchite sont disséminés dans les deux poumons ; tous les réflexes tendineux sont très diminués ; l'albuminurie a augmenté : 5 gr. ; l'urée est passée de 0,65 0/00 à 0,80.

Le 8 novembre, la température est à 37°, le pouls à 112, l'urée est tombée à 0,55 0/00, l'albuminurie à 0 gr. 25, les urines sont plus abondantes : 750 gr. au lieu de 250 ; l'enfant semble un peu mieux. Mais brusquement, le lendemain, la température remonte et l'enfant succombe à un syndrome malin secondaire.

Dans cette observation, la diphtérie maligne a évolué avec des complications pulmonaires, cardiaques et rénales qui, sans doute, font partie du syndrome

malin de la diphtérie, mais qui pourraient être la cause des lésions de la circulation cérébrale, que nous avons trouvées. Cependant, nous ferons remarquer que l'albuminurie et l'urémie étaient en voie de régression au moment de la mort et que les lésions du cerveau sont tout à fait analogues à celles de l'observation précédente ; en effet, nous avons noté l'absence de lésions inflammatoires et les signes suivants :

Région rolandique, hémorragies en nappes sous la pie-mère et dans la pie-mère, œdème périvasculaire et prolifération microglie autour des vaisseaux. Quelques suffusions sanguines dans la substance grise (fig. 10 et 11).

Lobe pré-frontal : vaso-dilatation, et œdème périvasculaire avec cependant moins d'hémorragies que dans les coupes précédentes.

Infundibulum : petites hémorragies dans la partie ventrale de la substance grise, hémorragies sous-pie-mériennes avec rupture vasculaire, hémorragie dans le ventricule.

Cervelet, pédoncules et bulbe sont intacts, sauf cependant une légère chromolyse des cellules du noyau de la troisième paire crânienne.

Les micro-photographies que nous reproduisons ci-dessus montrent l'analogie des deux cas que nous venons d'analyser, et la similitude qui existe entre les lésions de la diphtérie humaine et les lésions obtenues expérimentalement par injections de toxine (chien E et cobaye 7).

Nous avons examiné une dizaine de cerveaux d'enfants, morts de diphtérie maligne dans des circonstances analogues à celles que nous venons de relater, et nous avons constaté à plusieurs reprises L'ABSENCE DE TOUTE LÉSION lorsque la diphtérie a évolué en moins de trois à quatre jours, et de la vaso-dilatation, lorsque la maladie a évolué plus longtemps : les phénomènes secondaires à cette vaso-paralysie : œdème,



FIG. 10. — Joseph L. M. Cortex rolandique : gross. 40
Dilatations vasculaires et hémorragies sous et intra-piales.

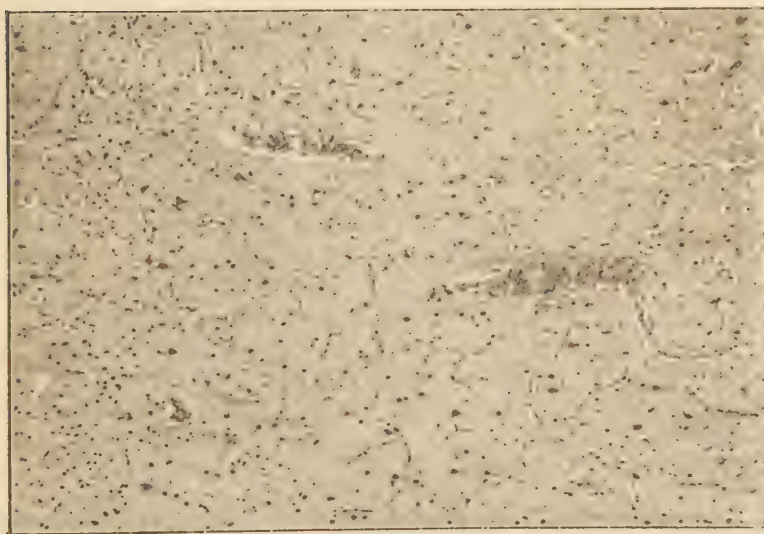


FIG. 11. — Joseph L. M. Cortex: gross. 150.
Œdème périvasculaire sans hémorragie.

suffusions hémorragiques sont d'autant plus marqués que la diphtérie a été plus grave et que l'intoxication a duré plus longtemps. LES LÉSIONS SECONDAIRES ACQUIÈRENT LEUR IMPORTANCE, DU FAIT DE LEUR PERSISTANCE.

QUATRIÈME PARTIE

CONCEPTIONS

PATHOGÉNIQUES

ET CONCLUSIONS

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

Deux faits nous paraissent d'une importance capitale, pour comprendre l'apparition et l'évolution des accidents encéphaliques de la diphtérie.

D'une part, la fixation de la toxine sur les centres nerveux.

D'autre part, les troubles de la circulation cérébrale.

1° FIXATION DE LA TOXINE SUR LES CENTRES NERVEUX

L'affinité de la toxine pour la substance nerveuse est un fait incontestable, démontré depuis longtemps. Nous avons déjà signalé les expériences de MM. Guillaumin, Guy Laroche et Grigaut, qui prouvent de manière indiscutable que, *in vivo* comme *in vitro*, la toxine se fixe sur le tissu nerveux avec lequel elle forme un complexe stable.

L'atteinte des centres par la toxine, dans les diphtéries sévères ou dans les intoxications expérimentales est non moins certaines : l'allure de certaines paralysies nucléaires, l'existence assez fréquente de réac-

tions méningées au cours des paralysies généralisées, l'injection aux animaux de cerveaux d'enfants ayant eu des paralysies diphtériques, en prouvent la réalité.

De quelle manière la toxine se fixe-t-elle sur les centres nerveux encéphaliques ? depuis la thèse de M. Babonneix, il faut admettre que le plus souvent la toxine suit un trajet ascendant ; depuis le point d'inoculation muqueux, cutané, ou même profond elle remonte le long des nerfs périphériques pour en atteindre les origines centrales, quand la dose de toxine est suffisante ou l'infection diphtérique assez maligne.

Dans quelques cas cependant la toxine se fixe directement sur les centres nerveux. On peut supposer qu'elle suit, dans ce cas, la voie de la circulation sanguine générale. A l'appui de cette hypothèse, nous rappellerons qu'expérimentalement, en introduisant la toxine par voie artérielle, nous avons obtenu sa fixation rapide sur les centres nerveux encéphaliques.

Combien de temps la toxine met-elle pour atteindre les centres nerveux ? Il semble que ce soit très variable, et que la toxine diffuse d'autant plus rapidement vers l'origine des nerfs que la diphtérie est plus maligne.

Cliniquement il est exceptionnel de voir apparaître une paralysie du voile et des phénomènes bulbaires avant le cinquième jour de la maladie, et cette phase de latence semble caractéristique de l'intoxication diphtérique. Parfois une diphtérie toxique peut amener la mort en trois jours, mais il n'est pas certain que l'imprégnation du système nerveux encéphalique par la toxine en soit la cause. Somme toute, la fixation de la toxine est habituellement assez rapide dans les diphtéries malignes. Nous avons obtenu, par notre dispositif expérimental une fixation plus rapide encore, puisque deux heures après l'injection intra-carotidienne de toxine, le cerveau de nos chiens avait fixé une partie de la toxine du torrent circulatoire.

Dans les diphthéries bénignes, la toxine n'atteint pas toujours les centres ; en tout cas, l'imprégnation est plus tardive. On a pu observer des paralysies survenues, plus d'un mois après la guérison apparente d'une diphthérie, entraîner la mort par atteinte des nerfs bulbaires.

Une dernière question se pose, enfin : la toxine une fois fixée sur les centres nerveux, son action peut-elle se prolonger longtemps ? Déjà l'apparition très tardive de certaines paralysies montre l'action prolongée et persistante de la toxine après la guérison apparente de la diphthérie. L'existence de réactions méningées durables, au cours de certaines paralysies prouve également que dans certains cas l'action de la toxine se prolonge après la disparition des microbes qui la produisent.

2° LA VASO-DILATATION

Ainsi que nous l'avons déjà dit la vaso-dilatation est un phénomène secondaire, qui n'apparaît souvent que bien après les symptômes cliniques traduisant l'imprégnation des centres par la toxine ; même lorsqu'elle est précoce, une phase de latence est constante.

La vaso-dilatation cérébrale existe simplement au même titre que celle des autres organes du corps et ce n'est nullement un phénomène spécial aux centres encéphaliques.

La cause de cette vaso-dilatation est d'ailleurs très obscure : l'affinité de la toxine pour les surrénales est un fait connu, et il est fort possible que ces glandes aient un rôle important dans l'apparition de la dilatation des vaisseaux.

D'autre part, l'atteinte des fibres cardiaques est

presque constante dans les diphtéries malignes et les troubles circulatoires dus à l'altération fonctionnelle du myocarde peuvent expliquer en partie la vaso-dilatation et surtout la baisse de la pression artérielle.

Enfin, il résulte de nombreux faits observés par M. Clovis Vincent au cours d'interventions sur le cerveau, qu'il existe certainement un centre nerveux encéphalique qui commande le tonus vasculaire cérébral et qui est situé au voisinage du troisième ventricule. Peut-être l'imprégnation de ce centre par la toxine est-il la cause d'une vaso-paralysie généralisée ? Nous sommes ici dans le domaine de l'hypothèse et rien ne nous permet de conclure de manière certaine.

Quoi qu'il en soit, NOUS VERRONS QUE LES TROUBLES CIRCULATOIRES S'ILS NE SONT PAS SUFFISANTS A EUX SEULS POUR PROVOQUER CERTAINS ACCIDENTS ENCÉPHALIQUES DE LA DIPHTÉRIE, SONT CEPENDANT NÉCESSAIRES A LEUR APPARITION. Et en tout cas, leur persistance, l'œdème et les hémorragies qu'ils provoquent jouent un rôle important dans l'évolution des séquelles nerveuses de la diphtérie.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Ce que nous venons d'exposer explique suffisamment la pathogénie des paralysies diphtériques; aussi serons-nous brefs sur ce sujet.

Rappelons seulement que même les paralysies bulbaires peuvent exister sans aucune modification anatomique des noyaux. Il s'agit là d'une véritable paralysie de la cellule nerveuse, paralysie de fonction sans modification de la structure ni de la morphologie de la cellule.

Ce qui ne veut pas dire que les altérations histologiques apparues par la suite ne pourront pas agir à leur tour pour prolonger, ou fixer définitivement de telles paralysies. Ceci explique la curabilité habituelle des paralysies diphtériques, même graves, même étendues, et même lorsqu'elles s'accompagnent de modifications des réflexes ou de troubles des réactions électriques.

Il semble, d'autre part, que plus la diphtérie est bénigne, plus la localisation reste périphérique; les accidents toxiques précoces sont des paralysies d'un genre particulier, qui supposent soit une intoxication massive, soit une sensibilité particulière du sujet.

La vaso-dilatation, phénomène banal, n'est pas la cause des accidents toxiques immédiats, et il n'est même pas sûr qu'elle soit la cause des accidents paralytiques ultérieurs, et en particulier des symptômes bulbaires du syndrome secondaire des diphtéries malignes.

CHAPITRE III

LES HÉMIPLÉGIES ET LES CRISES CONVULSIVES

La pathogénie des hémiplégies diphtériques par embolie est facile à élucider : pendant la période aiguë des diphtéries malignes, la dilatation cardiaque est de règle ; elle s'accompagne de thrombose, particulièrement à la pointe du ventricule gauche. Lorsque le syndrome malin secondaire évolue vers la guérison, ce qui est exceptionnel, et que le muscle cardiaque reprend une tonicité meilleure, il chasse un embolus dans la grande circulation. Ainsi se trouve expliquée l'apparition de l'hémiplégie, tout au début de la convalescence vers le vingtième jour lorsqu'un syndrome secondaire a évolué, un peu plus tôt dans les diphtéries malignes d'emblée.

Il est plus difficile, au contraire, d'expliquer les hémiplégies sans embolie, qui sont souvent transitoires, et les crises convulsives au cours des diphtéries malignes. L'absence de lésions anatomiques, ou tout au moins l'existence de lésions minimales et très localisées, qui ne correspondent nullement aux symptômes cliniques observés, est vraiment curieuse.

On a souvent invoqué l'artérite cérébrale, et le blocage partiel des artères cérébrales pour expliquer ces faits, mais en réalité cette artérite n'a jamais été trou-

vée. En particulier, l'observation de MM. Hallé et Foix est très explicite à ce sujet. Seuls quelques vaisseaux à la périphérie du petit foyer de ramollissement du putamen sont entourés de rares cellules rondes, qui peuvent faire penser à un certain degré de périvascularite, mais ces lésions très localisées ne peuvent rendre compte d'une hémiplégie complète avec aphasie.

D'autres auteurs, Rolleston en particulier, attribuent ces accidents à l'urémie. Sans doute l'azotémie peut provoquer des crises convulsives et même des hémiplegies ou plutôt des hémiparésies transitoires, mais c'est en règle le fait d'azotémies chroniques et durables. Or, chaque fois que nous avons eu l'occasion de constater une augmentation du taux de l'urée sanguine, au cours de diphtérie, elle a été transitoire le plus souvent en rapport avec l'oligurie de la période fébrile et la défaillance cardiaque. Même lorsque l'albuminurie était notable, le taux de l'urée sanguine ne dépassait guère 0,85 0/00.

L'urémie convulsive des néphrites aiguës est celle des néphrites œdémateuses avec anasarque et les convulsions sont dues plus à l'œdème cérébral qu'à l'urémie.

Enfin, le taux de l'azotémie peut être modifié par la crise convulsive elle-même, et il est possible de voir l'urée sanguine dépasser 1 gramme 0/00, après une crise d'épilepsie, chez un sujet habituellement normal.

Par contre, les troubles de la circulation cérébrale nous paraissent jouer un rôle important dans la genèse de ces accidents.

On sait, en effet, qu'une déperdition sanguine importante accompagnée de baisse de la pression artérielle peut, dans certaines conditions, provoquer l'apparition brutale d'un ictus hémiplegique. Une saignée trop abondante chez un hypertendu peut déterminer

une hémiplégie (Clovis Vincent); de même R. Worms, dans sa thèse, cite le cas d'un homme qui fit une hémiplégie à la suite d'une hématoméose très abondante; ces accidents traités par une transfusion immédiate peuvent rétrocéder rapidement, et complètement. D'autre part, il est évident qu'ils ne se produisent pas chaque fois qu'on fait une saignée, même abondante.

LA MODIFICATION DE LA CIRCULATION N'EXPLIQUE PAS A ELLE SEULE, L'APPARITION DES ACCIDENTS. Un état spécial du tissu nerveux est également nécessaire, qu'il s'agisse de sclérose cérébrale ou de n'importe quelle infection ou intoxication, ayant préalablement adulté la substance nerveuse.

Notre Maître, M. Clovis Vincent, nous a confirmé certains faits de physiologie pathologique concernant la circulation cérébrale : il arrive qu'au cours d'une intervention chirurgicale intra-cranienne, la pression artérielle tombe brusquement. Le mécanisme de cette baisse de la pression est encore mal défini; cependant il semble se produire, soit lorsque le malade a une tumeur du troisième ventricule, soit lorsqu'au cours de l'opération on est amené à modifier par section, ligature ou pincement, les vaisseaux qui irriguent le voisinage du troisième ventricule.

Parfois la chute de la tension artérielle ne provoque pas d'autre trouble qu'une légère obnubilation, très passagère lorsque le chiffre de la pression revient rapidement à son taux habituel. M. Vincent a même observé un cas où la pression artérielle est restée imprenable, pendant plus de deux heures : il s'agissait d'une jeune femme qui a guéri sans aucune séquelle.

Dans quelques cas, au contraire, et surtout chez des sujets âgés dont le système nerveux est moins parfait, on voit survenir des crises convulsives ou une hémiplégie qui peut être transitoire ou définitive et amener la mort. Il est assez fréquent, dans ces cas, de cons-

tater l'existence d'un ramollissement ; mais ce ramollissement siège le plus souvent du côté opposé à celui de l'intervention, et ne correspond nullement au territoire des vaisseaux qui ont pu être traumatisés au cours de l'opération.

EN TOUT CAS, DE TELS ACCIDENTS SONT TOUJOURS PRÉCÉDÉS D'UNE CHUTE DE LA PRESSIÒN ARTÉRIELLE.

Ces faits sont à rapprocher aussi des ramollissements sans embolie, qui peuvent survenir au cours de l'évolution des cardiopathies. M. Vincent a publié en 1913 un cas de ramollissement double du putamen sans embolie, ni artérite, chez une femme de 42 ans qui avait un rétrécissement mitral et des signes d'hyposystolie. Cette malade se présentait comme une pseudo-bulbaire, mais avait eu une hémiparésie transitoire droite.

De toutes ces observations résulte un fait primordial : L'APPARITION D'ACCIDENTS AIGUS ENCÉPHALIQUES CONVULSIFS OU HÉMIPLÉGIQUES, SANS OBLITÉRATION VASCULAIRE, EST PRÉCÉDÉE D'UN TROUBLE DE LA CIRCULATION CÉRÉBRALE, QUI SE TRADUIT CLINIQUEMENT PAR LA CHUTE DE LA PRESSIÒN ARTÉRIELLE.

MAIS CE TROUBLE, S'IL EST NÉCESSAIRE, N'EST PAS SUFFISANT POUR PRODUIRE CES ACCIDENTS : UNE ATTEINTE PRÉALABLE DU TISSU NERVEUX EST INDISPENSABLE.

Or, dans les diphtéries malignes, l'atteinte des centres nerveux encéphaliques est souvent manifeste ; et dans presque toutes nos observations d'hémiplégie il existait des paralysies des nerfs craniens. L'imprégnation du cerveau par la toxine nous semble être une cause d'altération suffisante, pour permettre aux désordres circulatoires de faire leur œuvre.

L'apparition de la vaso-paralyse, comme nous l'avons vu, est en général postérieure à l'atteinte des centres par la toxine, ce qui explique que les hémiplégies et les crises convulsives soient postérieures aux phé-

nomènes bulbaires ; c'est, en effet, vers le septième ou le huitième jour de la diphtérie qu'elles surviennent ou un peu plus tard, en pleine évolution de la diphtérie maligne : pour les opposer aux hémiplegies d'origine embolique, nous les appellerons HÉMIPLÉGIES D'ORIGINE CIRCULATOIRE.

Dans certains cas, l'éclosion des accidents encéphaliques semble avoir été favorisée par des lésions pré-existantes du système nerveux dans deux de nos observations : des antécédents de crises convulsives dans l'enfance témoignaient d'une encéphalopathie ancienne.

Ceci revient à dire que ces paralysies toxiques d'un genre particulier supposent ou une intoxication massive ou une prédisposition du sujet.

CHAPITRE IV

LES ENCÉPHALITES ET LES PSYCHOSES POST-DIPHTÉRIQUES

Imprégnation des centres encéphaliques par la toxine et troubles circulatoires ne sont pas suffisants, cependant pour expliquer les accidents aigus évolutifs, à allure encéphalique qui surviennent pendant la convalescence de diphtéries graves.

Nous devons d'abord remarquer la rareté extrême des encéphalites diphtériques ; elles ne sont même pas signalées dans un rapport du XI^e Congrès Belge de Neurologie et de Psychiatrie, sur les encéphalites aiguës non suppurées de l'enfance.

Mais ce fait s'explique facilement, car l'apparition d'une encéphalite suppose la guérison d'une diphtérie maligne, et nous connaissons l'effroyable mortalité des diphtéries malignes, à paralysies précoces.

Pour que survienne une encéphalite, la condition essentielle est que l'action de la toxine sur les centres soit précoce, mais surtout prolongée ; et ici intervient un nouveau facteur : la date de la première injection de sérum de Roux. Dans les deux seuls cas, où l'encéphalite a succédé à une diphtérie de moyenne gravité, la première injection de sérum avait été

faite plus de cinq jours après le début apparent de la maladie, c'est-à-dire après la fixation de la toxine sur les centres.

Anatomiquement, cette encéphalite est caractérisée par des lésions qui sont secondaires à la vaso-dilatation, c'est-à-dire par de l'œdème cérébral à maximum périvasculaire, et des hémorragies qui parfois constituent de véritables foyers.

Il ne nous a pas été donné de vérifier chez l'homme des lésions arrivées à ce stade d'encéphalite œdémateuse et hémorragique, à foyers diffus. Les trois enfants L. M., dont nous avons reproduit les coupes, n'ont encore que des suffusions hémorragiques périvasculaires.

Expérimentalement, nous avons pu obtenir chez un cobaye, une intoxication diphtérique avec paralysie à forme évolutive qui a duré près de trois mois ; les coupes de son cerveau sont tout à fait typiques, nous en avons reproduit une des plus caractéristiques, dans notre chapitre expérimental, qui représente de nombreux foyers hémorragiques centrés par un vaisseau qui est lui-même entouré d'une zone d'œdème. Histologiquement, ces lésions restent cependant différentes des nodules inflammatoires de l'encéphalite épidémique : cependant, la disposition périvasculaire des lésions est assez analogue, dans la diphtérie et dans l'encéphalite.

MAIS POUR QUE DE TELLES LÉSIONS PUISSENT SE PRODUIRE, IL FAUT QUE LA VASO-DILATATION PERSISTE LONGTEMPS ET DE MANIÈRE CONTINUE, CE QUI SUPPOSE UNE ACTION PROLONGÉE DE LA TOXINE SUR LES CENTRES NERVEUX.

Nous pensons que seule cette action prolongée peut expliquer les encéphalites de la convalescence et surtout les psychoses évolutives post-diphtériques dont il n'existe actuellement aucune vérification anatomique.

Il est probable qu'au moment où cette action cesse de se faire sentir, les lésions sont assez intenses pour évoluer d'elles-mêmes et pour leur propre compte.

Lorsque l'action de la toxine, quoique durable, n'a pas été trop prolongée, la rétrocession partielle des désordres organiques est possible.

D'autre part, la diffusion extrême des lésions dont le maximum siège en des régions du cerveau variables d'un cas à l'autre, rend compte de la multiplicité des aspects cliniques que réalisent les encéphalites post-diphtériques, depuis les hémiplésies et les phénomènes convulsifs jusqu'aux chorées, aux ataxies cérébelleuses, et aux séquelles psychiques.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

Dans cette étude, nous avons réuni des faits en apparence très disparates, qui sont la traduction clinique et physiologique des lésions encéphaliques produites par la diphtérie.

Il nous semble possible de résumer de la manière suivante nos conclusions, tant du point de vue clinique et anatomique que du point de vue expérimental et physiologique.

La diphtérie humaine maligne, comme l'intoxication massive expérimentale, passe par trois phases :

I. — DANS UNE PREMIÈRE PHASE, LA TOXINE IMPRÈGNE LES CENTRES NERVEUX, et d'autant plus rapidement que la diphtérie est plus grave ou l'intoxication plus massive. Cette seule imprégnation peut produire une paralysie des cellules nerveuses dont la traduction clinique sera la paralysie des nerfs crâniens, surtout paralysie du voile, et paralysie du X.

Aucune lésion anatomique, aucune modification vasculaire n'est en cause dans l'apparition de ces paralysies.

II. — DANS UN DEUXIÈME STADE, APRÈS UNE PHASE DE LATENCE DONT LA DURÉE EST VARIABLE, MAIS QUI EXISTE TOUJOURS, APPARAÎT LA VASO-DILATATION GÉNÉRALISÉE, dont la baisse de la pression artérielle est le témoin clinique, sans qu'il soit possible de préciser si l'un de ces phénomènes dépend de l'autre.

L'altération des centres par la toxine, associée aux troubles de la circulation cérébrale peut provoquer des hémiplegies que nous disons « circulatoires » et des crises convulsives.

III. — DANS UN TROISIÈME STADE, AUTOUR DES VAISSEaux DILATÉS, APPARAISSENT DE L'ŒDÈME ET DES HÉMORRAGIES QUI PEUVENT S'ORGANISER EN FOYERS ET RÉALISER UNE VARIÉTÉ D'ENCÉPHALITE PARTICULIÈRE.

C'est cette encéphalite qui est responsable des chorées, des ataxies cérébelleuses et des hémiplegies de la convalescence, que nous disons « encéphalitiques ». C'est à l'évolution de cette encéphalite que doivent être attribuées les psychoses post-diphtériques.

Ces conclusions ne permettent malheureusement pas d'apporter d'éléments nouveaux pour le traitement des diphtéries malignes.

Cependant, l'action de la caféine sur le centre respiratoire inhibé par la toxine diphtérique est très net. Il faut donc conseiller son emploi en cas d'atteinte bulbaire et de troubles respiratoires, lorsque des complications pulmonaires ne sont pas en cause.

D'autre part, si on connaît depuis longtemps la nécessité de traiter précocement la diphtérie par le sérum de Roux, il nous a semblé qu'au cours des diphtéries malignes, la période pendant laquelle le sérum

peut agir est d'autant plus courte que la diphtérie est plus toxique. La meilleure chance de guérir une diphtérie maligne est d'employer le sérum dans les vingt-quatre premières heures de la maladie, ce qui, malheureusement, est souvent irréalisable.

Vu : le Doyen, *Vu : le Président de la Thèse,*
BALTHAZARD. LÉON BINET.

Vu et permis d'imprimer,

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABT et LOISEAU. — Sur les facteurs de variation du pH dans les cultures de bacilles diphtériques. *Ann. Inst. Past.*, 1925.
2. AGUILERA, MARQUEZ et GABRIEL. — L'interprétation actuelle de la pathogénie du diagnostic et du traitement des paralysies diphtériques. *Arch. Espan. Pediatr.*, 1930, 609-626.
3. P.-F. ARMAND-DELILLE et J. ROUDINESCO-WEISS. — Sur douze cas de diphtérie maligne observés à l'Hôpital Herold. *Bull. Soc. Péd. Paris*, 21 janv. 1930.
4. P.-F. ARMAND-DELILLE et J. VIBERT. — Hémiplégie organique cérébrale suivie d'une polynévrite généralisée au cours d'une diphtérie toxique. *Bull. Soc. Péd. Paris*, 18 janv. 1927.
5. BABONNEIX. — Paralysies diphtériques et théorie de la méningite. *Rev. Neur.*, 1903.
6. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques. *Thèse de Paris*, 1904.
7. — Diphtérie et tétanie. *Rev. Mal. Enf.*, 1905, p. 8.
8. — Paralysies ascendantes aiguës dans la diphtérie expérimentale. *Arch. Gén. Méd.*, 1930.
9. — Encéphalites aiguës infantiles. *Gaz. Hôp.*, 1931, p. 867-878.
10. BABONNEIX et POLLET. — Paralysie dipht. avec réaction méningée. *Bulle. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1925.
11. BAGINSKI. — Symptômes tétaniques dans la diphtérie. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1893.
12. LÉON BINET et A. ARNAUDET. — L'utilisation de la caféine dans le traitement de l'inhibition du centre respiratoire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 janv. 1931.
13. Emile BITOT. — Pseudo-tétanos d'origine diphtérique. *Rev. Mens. Obst. et Péd. Bordeaux*, 1903, p. 347.
14. Emile BITOT et Pierre MAURIAC. — Diphtérie spasmodique type tétanos, sans extériorisation membraneuse. *Gaz. Hôp.*, 2 mai 1912, p. 755.
15. Emile BITOT et PETGES. — Méningisme d'origine diphtérique. *Gaz. Hebdom. Sciences Méd. Bordeaux*, mai 1910.
16. — La diphtérie spasmodique sans extériorisation membraneuse. *Paris Médical*, 8 avril 1911.
17. BOUCHUT. — Hémiplégie diphtérique suivie d'amaurose subite. *Gaz. Hôp.*, 1869.
18. BOX. — Ataxie et tétanie transitoire post-diphtériques. *Saint-Thomas Hosp. Rép.*, vol. XXVIII.

19. ALBERT BRETON. — Hémiplégie diphtérique avec embolie du membre inférieur droit. *Bull. Soc. Péd. Paris*, 1902.
20. MAX BRÜCKNER. — Akute cérébrale ataxie im Verlaufe einer Diphtheria. *Berlin. Klin. Woch.*, 1909, n° 34, p. 1513.
21. E. BURNET. — Dipht. expérimentale chez le chimpanzé. *Ann. Inst. Pasteur*, 1910.
22. CHARPENTIER. — Les injections intra-cérébrales de toxine. *Th. Paris*, 1899.
22. CHAUFFARD et Mlle A. LE CONTE. — Paralysies nucléaires multiples d'origine dipht. avec réaction méningée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 nov. 1915.
23. COURMONT et DOYON. — De la marche de la température et de la vaso-dilatation dans l'intoxication diphtérique expérimentale. *Ann. Inst. Past.*, 1911.
24. MACDONALD CRITCHLEY. — Post. dipht. chorea. *The Brit. Journ. of Child. dis.*, juill. 1924.
25. DAGNELI, R. DUBOIS, P. FONIEYNE, RALEY, M. MEUNIER, VAN BOGAERT. — Les encéphalites aiguës non suppurrées de l'enfance. *Rapp. XI^e Congrès Belge Neur. Psych.*
26. DAURE. — Contribution à l'étude de la diphtérie spasmodique. *Th. Bordeaux* 1911.
27. DEGUY et B. WEILL. — Hémiplégie dipht. avec embolie du membre inférieur droit. *Bull. Soc. Péd.*, 1902.
28. DONAGGIO. — Les altérations des centres nerveux dans l'intoxication dipht. expérimentale. In *Rev. Neur.*, 1903.
29. A. L. DYNKIN. — Zur pathogenie un Klinik der zerebralen post. dipht. Lähmungen. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1913.
30. J. G. EDGREN. — Sur un cas d'hémiplégie post-diphtérique. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 7 sept. 1893.
31. EZIO LUISADA et D. PACCHIONI. — Action de la toxine dipht. sur système nerveux. *Il Policlinico*, juill. 1898.
32. FRADIN. — Infection et épilepsie : la dipht. chez les épileptiques. *Th. Paris*, 1901.
33. GAREL, LESIEUR. — Etat neurasthénique par coryza de nature dipht. méconnu. Guérison par la sérothérapie. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 17 janv. 1911.
34. GAUDART. — Hémiplégies diphtériques. *Th. Genève*, 1884.
35. J. H. GLOBUS. — Symptomatic chorea accompanying dipht. A contribution to the pathology of symptomatic chorea. *Transact. of the Amer. Neurol. Ass.*, 1923.
36. GUILLAIN et GUY LAROCHE. — Considérations sur la méthode de l'intra-cérébro-inoculation pour la recherche des toxines dans le névraxe. La fixation de la toxine sur la substance nerveuse. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 nov. 1909.
37. — Physiologie pathologique des paralysies dipht. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 oct. 1909, 10 janv. 1913.

38. J. HALLE, M. BLOCH et FOIX. — Un cas d'hémiplégie dans la dipht. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 mai 1914.
39. S. E. HENSCHEN. — Sclérose disséminée aiguë de la moelle épinière avec névrite, consécutive à la dipht. chez un enfant. *Nord. Medic. Arkiv.*, 1896.
40. HUTINEL, DECOURT, ALBEAUX-FERNET. — Syndrome cérébelleux transitoire à la convalescence d'une angine dipht. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} juill. 1932.
41. IRWING-SNOW. — Dipht. avec trismus permanent et opisthotonos : Pseudo-tétanos d'Escherich. *Amer. Journ. of the Med. Science*, déc. 1902.
42. LABADIE-LAGRAVE. — *Th. Paris*, 1875.
43. Guy LAROCHE et GRIGAUT. — Etude biologique et chimique de l'adsorption des toxines diphtériques par la substance nerveuse et des phénomènes corrélatifs. *Ann. Inst. Past.*, 1911.
- 43 bis JANNEAU. — Les hémiplégies dipht. *Th. Montpellier*, 1910-1911.
44. LEGENDRE et CORNIL. — Paralysie diphtérique généralisée avec réaction méningée. *Bull. Réunion Méd. Chir. 7^e région*, 15 avr. 1918.
45. Maurice LÉVY et LELOURDY. — Hémiplégie dipht. *Bull. Soc. Péd.*, 18 nov. 1930.
46. F.-H. LEWY. — Histologische veränderungen im gehirn bei hyperkinetischen Erkrankungen des maus nach diphterien infection. *Klin. Wochenschr.*, I, 1922.
47. LORTAT-JACOB et HALLEZ. — Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 déc. 1917.
48. K. MATHEIS. — Ein fall von post. dipht. Hemiplegia im Kindesalter. *Gesam. Auszug. Dissert. an des Med. Fac Köln*, 1919-1920.
- 48 bis Walter MISCH. — Über hemiplegie bei dipht. *Central blatt*, 1916.
49. MOLTCHANOFF. — Hémiplégie dipht. *Revue Neur.*, 1907.
50. MOUSSUS. — Quelques cas de pseudo-tétanos dipht. In Brunet, *Thèse*, Bordeaux, 1901-1902.
51. PERNICE et SCALIOSI. — Recherches histologiques sur système nerveux dans l'infection dipht. *Riforma Med.*, 1895.
52. QUERIDO, ARIC. — Encephalite post-dipht., *Nederl. tidschr. v. geneesk.*, 1928.
53. RAMON, R. DEBRÉ, P. URHY. — Sur la paralysie dipht. expérimentale moyens d'étude. *Compte rend. Soc. Biol.*, 5 mars 1932.
54. RAVAUT et KRONULITSKY. — Paralysie dipht. généralisée avec réaction méningée. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 juin 1916.
55. J. RENAULT et P.-P. LEVY. — Etude clinique et expérimentale d'un cas mortel de paralysie isolée du pneumogastrique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 déc. 1912.
56. RIEMSCHEIDER. — Hémiplégie diphtérique. *Monatschr. für Kindeheilk*, 8 sept. 1920.

57. ROMOLO RIGHETTI. — Des altérations des centres nerveux provoquées par la toxine dipht. Contribution expériment. à l'anatomie pathologique des encéphalites aiguës toxi-infectieuses. *Riv. Patol. nervos. ment.*, août 1909.
58. RINCY. — Tétanie conséc. à une angine dipht. chez une fillette de 4 ans 1/2. *Gaz. Méd. Pic.*, juill. 1903.
59. ROGER. — Les formes rares de la tétanie infantile. *Th. Paris*, 1902.
60. ROLLESTON. — Le Phénomène de Babinski dans la diphtérie. *Review. Neur. and. Psych.*, juill. 1910.
- 60 bis. — Dipht. hemiplegia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1913.
61. — Hémiplegies transitoires dans la dipht. *Rev. Neur. Psych.*, avr. 1916.
62. — Acute infectious diseases : a hand-book for practitioners and students. *Lond.*, 1929, W. Heine-mann.
63. RONALDSON. — A note on spasmodic diphtheria with two illustrative cases. *Brit. Journ. of Child.*, 1924.
64. E. SALAGER. — Paralysie dipht. généralisée tardive suivie de mort chez un enfant de 4 ans 1/2. *Soc. Sc. méd. et Montpellier Méd.*, 1909.
65. OTTO SAXL. — Ein Fall von Hemiplegie nach dipht. (Chir. orthop. ab Kindersp Brünn). *Med. Klin.*, 1930.
66. SEROG. — Zerebellare ataxie nach. Dipht. *Mediz. Klinik.*, 1916, n° 48.
67. Stefan STERLING. — Meningitis bei dipht. *Berlin Wo-chenschr.*, 1917.
68. TINEL. — Paralysie bulbaire chronique et progressive d'origine diphtérique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Pa-ri-s*, 16 nov. 1906.
69. TOULOUSE, COURTOIS, SIVADON. — Séquelles mentales de diphtéries avec complications nerveuses. *Ann. Méd. Psych.*, 21 juillet 1932.
70. TRABAUD. — Syndrome de Landry tardif après une diphtérie. *Bull. Soc. Méd. Milit. fr.*, 18 déc. 1924.
71. TREVEYLAN. — Hémiplegie dipht. *The Med. Chron.*, mars 1892.
72. TSCHLENOFF. — Un cas de tétanos spontané mortel. *Corr. Bl. f. Schw. Aertze*, 15 juill. 1891.
73. VARNALI. — Paralysie du voile du palais et du facial inférieure droit avec parésie du pneumogastrique et du phrenique, dans un cas d'angine dipht. *Pr. Méd.*, 13 août 1898.
74. WIETHOLD. — Hypophysen untersuchängen bei experi-menteller meerschweichen diphterie. *Centralblatt*, 1922.
75. WILSON. — Post-dipht. Ataxia. *Am. Arch. of Neur. a Psych.*, vol., II, n° 2.
76. WITT LEEDE. — Die hemiplegia post diphtheria. *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, sept. 1913.
77. WORSTER-DROUGHT et I. M. ALLEN. — Post dipht. Hemi-plegia. *Proc. of Roy. Soc. of Med.*, 1929, 640-642.
78. C. WORSTER-DROUGHT et T. R. HILL. — Double hemiplegia following diphtheria. *Proc. of Roy. Soc. of Med.*, janv. 1933.
79. — Ataxia of cerebellar type following diphteria. *Proc. of Roy. Soc. of Med.*, mars 1931.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	1
<i>PREMIERE PARTIE. — ETUDE CLINIQUE</i>	3
<i>Chapitre I. — PARALYSIES DIPHTÉRIQUES ET LÉSIONS</i> ENCÉPHALIQUES	5
<i>Chapitre II. — LES HÉMIPLÉGIES DIPHTÉRIQUES</i>	11
1) Les hémiplegies d'origine embolique	12
2) Les hémiplegies sans embolie	16
3) Les encéphalites avec hémiplegie	22
<i>Chapitre III. — LES CRISES CONVULSIVES AU COURS</i> DE LA DIPHTÉRIE	31
<i>Chapitre IV. — LES CHORÉES, LES ATAXIES CÉRÉ-</i> BELLEUSES, AVEC OU SANS ATTEINTE PYRAMIDALE..	39
1) Les chorées	39
2) Les ataxies cérébelleuses	41
3) Un cas d'encéphalite diphtérique	43
<i>Chapitre V. — LES TROUBLES MENTAUX DE LA DIPH-</i> TÉRIE	45
1) Influence de la diphtérie sur les encépha- lopathies chroniques de l'enfance	45
2) Psychoses post-diphtériques	48
CONCLUSIONS	55
<i>DEUXIEME PARTIE. — ETUDE EXPERIMENTALE</i> <i>DE L'ACTION DE LA TOXINE DIPHTERIQUE SUR</i> <i>LES CENTRES NERVEUX ENCEPHALIQUES</i>	57
AVANT-PROPOS	59
<i>Chapitre I. — COMPTE RENDU DES EXPÉRIENCES</i> FAITES SUR LES CHIENS	63

<i>Chapitre II. — COMPTE RENDU DES EXPÉRIENCES FAITES SUR LES COBAYES</i>	73
1) Injections de cerveau de chiens perfusés ayant reçu de la toxine	73
2) Injections de sang de chiens perfusés ayant reçu de la toxine	75
CONCLUSIONS	81
 <i>TROISIEME PARTIE. — CONSTATATIONS ANATO- MIQUES</i>	91
<i>Chapitre I. — GÉNÉRALITÉS</i>	93
<i>Chapitre II. — LE CERVEAU DANS LES DIPHTÉRIES MALIGNES</i>	97
 <i>QUATRIEME PARTIE. — CONCEPTIONS PATHOGE- NIQUES ET CONCLUSIONS</i>	105
<i>Chapitre I. — GÉNÉRALITÉS</i>	107
1) Fixation de la toxine sur les centres nerveux	107
2) La vaso-dilatation	109
<i>Chapitre II. — PATHOGÉNIE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES</i>	111
<i>Chapitre III. — LES HÉMIPLÉGIES ET LES CRISES CONVULSIVES</i>	113
<i>Chapitre IV. — LES ENCÉPHALITES ET LES PSYCHOSES POST-DIPHTÉRIQUES</i>	119
<i>Chapitre V. — CONCLUSIONS</i>	123
 <i>BIBLIOGRAPHIE</i>	127

